

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

【公報種別】

再公表特許(A1)

(11)【国際公開番号】

WO01/066546

【発行日】

平成15年7月2日(2003. 7. 2)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

[Kind of Document]

Japanese Republished Patent Publication (A1)

(11) [International Publication Number]

WO 01/066546

[Publication Date]

Heisei 15\*July 2\* (2003.7.2)

## International Filing

(11)【国際公開番号】

WO01/066546

(21)【国際出願番号】

PCT/JP01/01793

(22)【国際出願日】

平成13年3月7日(2001. 3. 7)

(43)【国際公開日】

平成13年9月13日(2001. 9. 13)

(81)【指定国】

EP AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB  
GR IE IT LU MC NL PT SE TR OA BF B  
J CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE  
SN TD TG AP GH GM KE LS MW MZ S  
D SL SZ TZ UG ZW UA AM AZ BY KG  
KZ MD RU TJ TM AE AG AL AM AT A  
U AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN  
CO CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI  
GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS J  
P KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU L  
V MA MD MG MK MN MW MX MZ NO  
NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL  
TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU  
ZA ZW

(11) [International Publication Number]

WO 01/066546

(21) [International Application Number]

PCT /JP01/01793

(22) [International Application Date]

Heisei 13\*March 7\* (2001.3.7)

(43) [International Publication Date]

Heisei 13\*September 13\* (2001.9.13)

(81) [Designated States]

EP AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC  
NL PT SE TR OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML  
MR NE SN TD TG AP GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ  
TZ UG ZW UA AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM AE AG  
AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO  
CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM  
HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU  
LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO  
RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ  
VN YU ZA ZW

## Technical

(54)【発明の名称】

スピロ環式化合物、その製造方法およびその医薬用途

(51)【国際特許分類第7版】

C07D487/20

(54) [Title of Invention]

manufacturing method and its pharmaceutical application of  
spiro cyclic compound ,

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07D487/20

A61K 31/439	A61K31 /439
A61P 25/08	A61P25/08
25/14	25/14
25/16	25/16
25/18	25/18
25/24	25/24
25/26	25/26
25/28	25/28
25/34	25/34
43/00 111	43/00111
C07D498/20	C07D498/20
513/20	513/20
【FI】	[FI]
C07D487/20	C07D487/20
A61K 31/439	A61K31 /439
A61P 25/08	A61P25/08
25/14	25/14
25/16	25/16
25/18	25/18
25/24	25/24
25/26	25/26
25/28	25/28
25/34	25/34
43/00 111	43/00111
C07D498/20	C07D498/20
513/20	513/20
【全頁数】	[Number of Pages in Document]
147	147
<b>Filing</b>	
【審査請求】	[Request for Examination]
未請求	Unrequested
【予備審査請求】	[Provisional Request for Examination]
有	*
【出願番号】	[Domestic Application Number]
特願2001-565362(P2001-565362)	Japan Patent Application 2001- 565362 (P2001- 565362)

(22)【国際出願日】

平成13年3月7日(2001. 3. 7)

**Foreign Priority**

(31)【優先権主張番号】

特願2000-65545(P2000-65545)

(32)【優先日】

平成12年3月9日(2000. 3. 9)

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

【氏名又は名称】

三菱ウェルファーマ株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

藤尾 雅和

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱  
ウェルファーマ株式会社 東京本社内

(72)【発明者】

【氏名】

橋本 謙二

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱  
ウェルファーマ株式会社 東京本社内

(72)【発明者】

【氏名】

片山 二郎

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱  
ウェルファーマ株式会社 東京本社内

(22) [International Application Date]

Heisei 13\*March 7\* (2001.3.7)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application 2000- 65545 (P2000- 65545)

(32) [Priority Date]

2000 March 9\* (2000.3.9)

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

(71) [Applicant]

[Name]

Mitsubishi Pharma Corporation \*company

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Hiranomachi 2-6-9

(72) [Inventor]

[Name]

Fujio Masakazu

[Address]

Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 2-Chome 2-6  
Mitsubishi Pharma Corporation \*company Tokyo  
headquarters \*

(72) [Inventor]

[Name]

Hashimoto Kenji

[Address]

Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 2-Chome 2-6  
Mitsubishi Pharma Corporation \*company Tokyo  
headquarters \*

(72) [Inventor]

[Name]

Katayama Jiro

[Address]

Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 2-Chome 2-6  
Mitsubishi Pharma Corporation \*company Tokyo

(72)【発明者】

【氏名】

沼田 敦

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱  
ウェルファーマ株式会社 東京本社内

headquarters \*

(72) [Inventor]

[Name]

Numada Atsushi

[Address]

Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 2-Chome 2-6  
Mitsubishi Pharma Corporation \*company Tokyo  
headquarters \***Agents**

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

高島 一

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Takashima Hajime

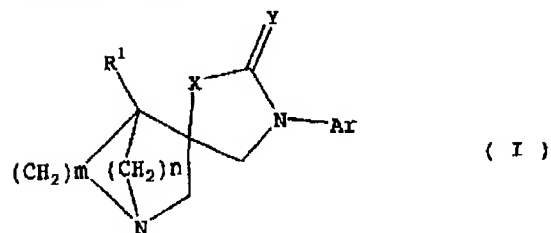
**Abstract**

(57)【要約】

本発明の一般式

(57) [Abstract ]

General Formula of this invention



(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。)により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、 $\alpha 7$  ニコチン受容体に高い親和性を有し、これにより、痴呆(例えば、アルツハイマー病)、精神分裂病、認知機能障害などの治療薬等を提供することができる。

optical isomer of spiro cyclic compound , which is displayed by (In Formula, definition of each signal is as stated in specification . ) or acceptable salt on pharmaceutical has high affinity in the;al 7 nicotine receiver , because of this, the dementia (for example Alzheimer&apos;s disease ) , can offer schizophrenia , cognitive dysfunction or other treatment drug etc.

**Claims**

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

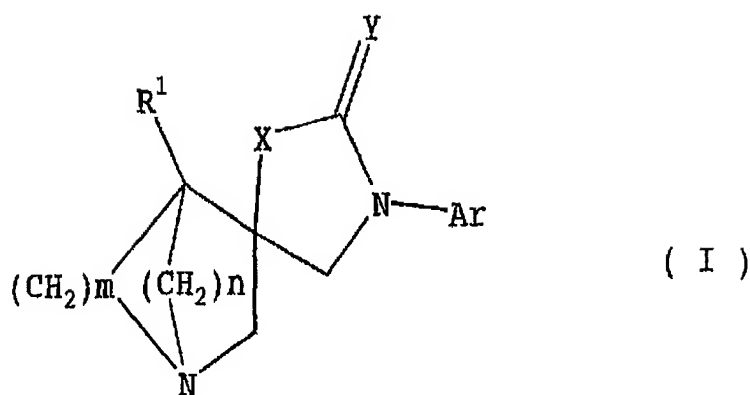
一般式(I)

[Claim (s )]

[Claim 1 ]

General Formula (I )





(式中、X は、酸素原子、硫黄原子または-CH<sub>2</sub>-を示す。Y は、酸素原子または硫黄原子を示す。R<sup>1</sup> は、水素原子または炭素数 1~4 のアルキルを示す。m は、2 または 3 を示す。n は、1 または 2 を示す。Ar は、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または 1 個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

#### 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が、水素原子であり、

m が、2 であり、かつ

Ar が、置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよいナフチル基、または 1 個以上の置換基を有するフェニル基である、

#### 請求の範囲

1 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

#### 【請求項 3】

X および Y が、共に酸素原子であり、

R<sup>1</sup> が、水素原子であり、

m および n が、共に 2 であり、

Ar が、炭素数 1~4 のアルコキシ、ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2-ナフチル；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェン-5-イル；

(In Formula, oxygen atom, sulfur atom or -CH<sub>2</sub>- it shows X. Y shows oxygen atom or sulfur atom child. R<sup>1</sup> shows alkyl of hydrogen atom or carbon number 1~4. m shows 2 or 3. n shows 1 or 2. Ar shows phenyl group which optionally substituted ring possesses substituent of the good aromatic heterocycle residue, optionally substituted ring good bicyclic hydrocarbon residue or one or more.)

optical isomer of spiro cyclic compound, which is displayed by or acceptable salt. on the pharmaceutical

#### [Claim 2]

R<sup>1</sup>, with hydrogen atom,

m, with 2, at same time

Ar, optionally substituted ring is phenyl group which good monocyclic aromatic heterocycle residue, optionally substituted ring possesses the substituent of good bicyclic aromatic heterocycle residue, optionally substituted ring good naphthyl group, or one or more,

#### Claims

optical isomer of spiro cyclic compound, which is stated in 1 or acceptable salt. on pharmaceutical

#### [Claim 3]

X and Y, together with oxygen atom,

R<sup>1</sup>, with hydrogen atom,

m and n, together with 2,

Ar, is chosen from alkoxy, halogen of carbon number 1~4 and alkyl of the carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 - naphthyl;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b] thiophene -5-yl;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]フラン-5-イル;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有するフェニル基;

ハロゲン、炭素数 1~4 のアルキル、アシル、シアノおよび炭素数 1~4 のハロアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2-チエニル基;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェン-2-イル;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル;または

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル

である請求の範囲 1 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

#### 【請求項 4】

X および Y が、共に酸素原子であり、

m および n が、共に 2 であり、

Ar が、チエニル、ナフチル、ベンゾ[b]チオフェニル;あるいは置換基としてハロゲン、炭素数 1~4 のアルキル、炭素数 1~4 のアルコキシ、シアノおよびアシルから選ばれる同一または異なる 1~3 個を有する、フェニル、チエニル、ナフチルまたはベンゾ[b]チオフェニルである、請求の範囲 1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

#### 【請求項 5】

(2)

(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(4)

(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b] furan -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or phenyl group ; which possesses substituent 1 - 3 it differs

It is chosen from alkyl , acyl , cyano of halogen , carbon number 1~4 and haloalkyl of carbon number 1~4,same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 -thienyl group ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b] thiophene -2- yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ; or

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 and 3 -dihydro benzo [b] furan -5-yl

So optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in Claims 1 which is or the acceptable salt . on pharmaceutical

#### [Claim 4]

X and Y , together with oxygen atom ,

m and n , together with 2,

Ar, has identical or different 1~3 which is chosen from alkoxy , cyano and acyl of alkyl , carbon number 1~4 of halogen , carbon number 1~4 as thienyl , naphthyl , benzo [b] thiophenyl ; or substituent , it is a phenyl , thienyl , naphthyl or benzo [b] thiophenyl , optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in the Claims 1 or 2 or acceptable salt . on pharmaceutical

#### [Claim 5]

(2)

(R) - 3 &apost; - (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apost; -oxazolidine -2&apost; -on ] ,

(4)

(R) - 3 &apost; - (benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apost; -oxazolidine

2'-オン]、(13)(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(18)

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(21)

(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(22)

(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(38)

(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(39)

(R)-3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(45)

(R)-3'-(5-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(46)

(R)-3'-(5-シアノ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(61)

(R)-3'-(4-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(69)

(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(77)

(R)-3'-(1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(79)

-2'-on ], (13) (R) - 3' - (benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(18)

(R) - 3' - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(21)

(R) - 3' - (5 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(22)

(R) - 3' - (5 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(38)

(R) - 3' - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(39)

(R) - 3' - (5 -bromo -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(45)

(R) - 3' - (5 -acetyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(46)

(R) - 3' - (5 -cyano -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(61)

(R) - 3' - (4 -methylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(69)

(R) - 3' - (3 and 4 -dimethylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(77)

(R) - 3' - (1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(79)

(R)-3'-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(132)

(R)-3'-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(133)

(R)-3'-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(135)

(R)-3'-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、(137)(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(139)

(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(140)

(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(141)

(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(142)

(R)-3'-(2-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(143)

(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(144)

(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(196)

(R)-3'-(2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(132)

(R)-3'-(5 - (trifluoromethyl ) thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(133)

(R)-3'-(2 and 3 -dihydro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(135)

(R)-3'-(benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ], (137) (R)-3'-(2 -methyl benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(139)

(R)-3'-(2 -chloro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(140)

(R)-3'-(2 -bromo benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(141)

(R)-3'-(2 -methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(142)

(R)-3'-(2 -ethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(143)

(R)-3'-(2 -chloro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(144)

(R)-3'-(2 -bromo benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(196)

(R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(208)

(R)-3'-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(209)

(R)-3'-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、および

(210)

(R)-3'-(3-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]

からなる群より選ばれる、請求の範囲 1 記載のスピロ環式化合物、またはその医薬上許容する塩。

#### 【請求項 6】

##### 請求の範囲

1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩と医薬上許容する添加剤を含有する医薬。

#### 【請求項 7】

##### 請求の範囲

1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩と医薬上許容する添加剤を含有する医薬組成物。

#### 【請求項 8】

##### 請求の範囲

1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩を含有する、 $\alpha 7$  ニコチン受容体作動薬または  $\alpha 7$  ニコチン受容体部分作動薬。

#### 【請求項 9】

##### 請求の範囲

1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩を含有する認知機能障害改善薬。

#### 【請求項 10】

(R)-3'-(6-methoxy naphthalene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(208)

(R)-3'-(2-fluoro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(209)

(R)-3'-(3-methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ], and

(210)

(R)-3'-(3-ethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ]

spiro cyclic compound , which is chosen from group which consists of, states in Claims 1 or acceptable salt . on pharmaceutical

[Claim 6 ]

Claims

optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in 1 or 2 or acceptable salt on the pharmaceutical and pharmaceutical . which contains acceptable additive on pharmaceutical

[Claim 7 ]

Claims

optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in 1 or 2 or acceptable salt on the pharmaceutical and pharmaceutical composition . which contains acceptable additive on pharmaceutical

[Claim 8 ]

Claims

optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in 1 or 2 or acceptable salt on the pharmaceutical is contained, the;  $\alpha 7$  nicotine receptor agonist or the;  $\alpha 7$  nicotine receiver portion activator .

[Claim 9 ]

Claims

cognitive dysfunction improvement medicine which contains optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical .

[Claim 10 ]

## 請求の範囲

1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する抗痴呆薬。

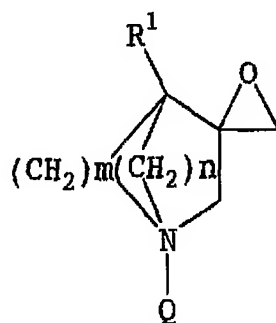
## 【請求項 11】

## 請求の範囲

1 または 2 記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する精神分裂病予防薬または治療薬。

## 【請求項 12】

## 一般式(17)



(17)

## Claims

antidementia drug . which contains optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical

## [Claim 11 ]

## Claims

schizophrenia preventive or treatment drug . which contains optical isomer of spiro cyclic compound , which is stated in 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical

## [Claim 12 ]

## General Formula (17)

(式中、Qは、存在しないか、またはボラン(BH3)を示す。mは、2または3を示す。nは、1または2を示す。R1は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。)

(In Formula, Q does not exist, or shows borane (BH3) .m shows 2 or 3 . n shows 1 or 2 . R1 shows hydrogen atom or carbon number 1 to 4 alkyl . )

により表される化合物を、一般式(18) Ar-NHCOOT (18)

compound which is displayed by, General Formula (18) Ar- NHCOOT (18)

( 式中、Tは、炭素数1～4のアルキル基を

<seq>

In Formula, as for T, carbon number 1 to 4 alkyl group

示

Shimesu

す。

It does.

よい二環式炭化水素残基または 1 個以上の置換基を有するフェニル基を示す。

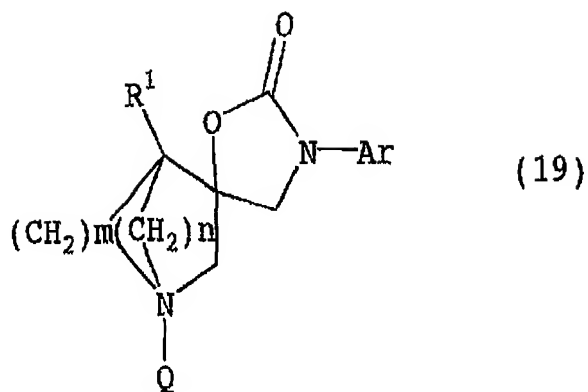
)

により表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式(19)

phenyl group which possesses substituent of good bicyclic hydrocarbon residue or one or more is shown.

)

It designates that it reacts with compound which is displayed by as feature, General Formula (19)



(19)

(式中、n、m、Q、R<sup>1</sup> および Ar は前記と同義である。)

(In Formula, n, m, Q, R<sup><sup>1</sup></sup> and Ar description above and aresynonymous. )

により表される化合物の製造方法。

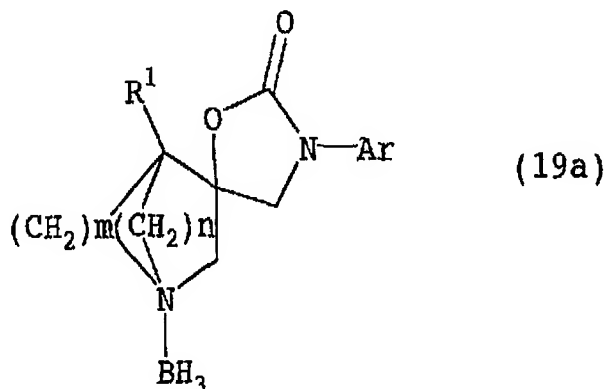
manufacturing method . of compound which is displayed by

【請求項 13】

[Claim 13 ]

一般式(19a)

General Formula (19 a )



(19a)

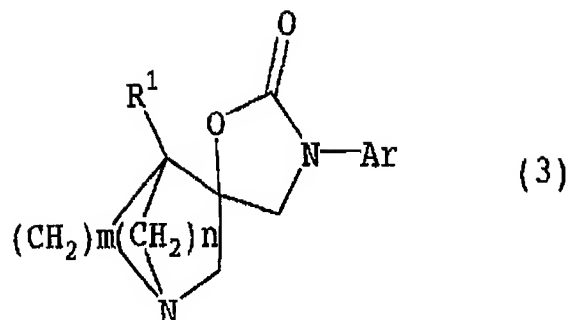
(式中、m は、2 または 3 を示す。n は、1 または 2 を示す。R<sup>1</sup> は、水素原子または炭素数 1~4 のアルキルを示す。Ar は、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または 1 個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

(In Formula, m shows 2 or 3 . n shows 1 or 2 .

R<sup><sup>1</sup></sup> shows alkyl of hydrogen atom or carbon number 1~4. Ar shows phenyl group which optionally substituted ring possesses substituent of thegood aromatic heterocycle residue , optionally substituted ring good bicyclic hydrocarbon residue or one or more . )

により表される化合物を脱ボラン反応に付すことを特徴とする、一般式(3)

compound which is displayed by it attaches on deviation from borane reaction and designates thing as feature, general formula (3)



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$  および  $Ar$  は前記と同義である。)

により表される化合物の製造方法。

### Specification

#### 【発明の詳細な説明】

技術分野 本発明は、中枢神経系の疾患に有用な医薬を提供するための新規化合物に関する。

#### 背景技術

ニコチン受容体は、数多くのサブタイプが存在することが知られており、現在までに、少なくとも 11 個のサブタイプ( $\alpha 2-9$  および  $\beta 2-4$ )が同定されている(Trends in Pharmacological Sciences, 12:34-40,1991;Progress in Neurobiology,53:199-237,1997)。

ニコチン受容体は、これらのサブタイプの 5 量体として存在し、イオンチャンネルを形成し、カルシウムイオン等を細胞内に取り入れることが知られている。

脳内には、主に 2 種類のサブタイプ( $\alpha 4 \beta 2$  と  $\alpha 7$ )が存在することが知られているが、 $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体は、 $\alpha 4$  サブユニットおよび  $\beta 2$  サブユニットのヘテロオリゴマーとして、 $\alpha 7$  ニコチン受容体は、 $\alpha 7$  サブユニットのホモオリゴマーとして形成されている。

また、これらのサブタイプ( $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体および  $\alpha 7$  ニコチン受容体)は、脳内の幅広い部位(大脳皮質、海馬など)に分布している。

中枢神経系におけるニコチン受容体( $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体および  $\alpha 7$  ニコチン受容体)は、神経の発生・分化、学習および記憶の形成、報酬といった種々の生理的機能に参与していることが知られている(Brain Research Reviews,26:198-216,1998;Trends in Neurosciences,22:555-561,1999;Molecular Neurobiology,20:1-16,1999)。

(In Formula,  $n$ ,  $m$ ,  $R^{sup>1</sup>}$  and  $Ar$  description above and aresynonymous. )

manufacturing method . of compound which is displayed by

#### [Description of the Invention ]

technological field this invention regards novel compound in order to offer useful pharmaceutical to disorder of central nervous system .

#### background technology

As for nicotine receiver , it is known, that subtype exists many, topresently, 11 subtype ( ; $\alpha 2 - 9$  and ; $\beta 2 - 4$  ) are done identification at least, (Trends in Pharmacological Sciences, 12:34-40, 1991;Progress in Organic Coating Neurobiology, 53:199-237, 1997 ).

nicotine receiver exists as pentamer of these subtype , forms ion channel , it is known that calcium ion etc is adopted to intracellular .

It is known inside brain that subtype ( ; $\alpha 4 ; \beta 2$  and ; $\alpha 7$  ) of 2 kinds exists mainly, as for the ; $\alpha 7$  nicotine receiver , it is formed, but as for the ; $\alpha 4 ; \beta 2$  nicotine receiver , as hetero oligomer of the ; $\alpha 4$  subunit and the ; $\beta 2$  subunit , as homo oligomer of the ; $\alpha 7$  subunit .

In addition, these subtype ( ; $\alpha 4 ; \beta 2$  nicotine receiver and ; $\alpha 7$  nicotine receiver ) distribution have made broad site (Such as cerebral cortex , hippocampus ) inside brain .

As for nicotine receiver ( ; $\alpha 4 ; \beta 2$  nicotine receiver and ; $\alpha 7$  nicotine receiver ) in central nervous system , it is known that it has participated in various physiological function such as formation and compensation of occurrence & differentiation, learning and storage of nerve (Brain research Reviews, 26:198-216, 1998;Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999;Molecular Neurobiology, 20:1- 16, 1999 ).



前シナプスに存在するニコチン受容体は、いろいろな神経伝達物質(アセチルコリン、ドーパミン、グルタミン酸など)の放出において重要な役割を果たしていることが知られている(Trends in Pharmacological Sciences,20:92-98,1997;Annual Reviews of Neuroscience 22:443-485,1999;Molecular Neurobiology,20:1-16,1999)。

また、後シナプスに存在するニコチン受容体は、コリン系神経伝達において重要な役割を果たしていることが知られている(Trends in Pharmacological Sciences,22:555-561,1999;Molecular Neurobiology,20:1-16,1999)。

一方、アセチルコリン系は中枢神経系の主要な神経伝達物質の一つであり、大脳皮質や海馬の神経活動の調節に重要な役割を果たしていることが知られており、各種の中枢性疾患の病態に関与している可能性が指摘されている。

例えば、アルツハイマー病患者の剖検脳の大脳皮質や海馬では、アセチルコリン系の中でもニコチン受容体( $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体および  $\alpha 7$  ニコチン受容体)の数の減少が報告されている(Journal of Neurochemistry,46:288-293,1986;Alzheimer's Disease Reviews,3:20-27,1998;Alzheimer's Disease Reviews,3:28-34,1998)。

さらに、アルツハイマー病患者のリンパ球における  $\alpha 7$  ニコチン受容体の mRNA の量が、正常者のリンパ球における  $\alpha 7$  ニコチン受容体の mRNA の量と比較して有意に増加していることが報告されている(Alzheimer's Research,3:29-36,1997)。

また、アルツハイマー病患者の海馬における  $\alpha 7$  ニコチン受容体の mRNA の量が、正常者の海馬の  $\alpha 7$  ニコチン受容体における mRNA の量と比較して有意に増加していることが報告されている(Molecular Brain Research,66:94-103,1999)。

この報告において、他のサブタイプ( $\alpha 3$  および  $\alpha 4$ )の mRNA の量は、正常者の脳とアルツハイマー病の患者の脳との間に差は認められなかったことより、 $\alpha 7$  ニコチン受容体がアルツハイマー病の病態において重要な役割を果たしている事が示唆される。

ラット大脳皮質の初代培養系を用いた試験において、アミロイド  $\beta$  ペプチドによる神経毒性をニコチンが  $\alpha 7$  ニコチン受容体を介して改善することが報告されている(Annals of Neurology,42:

As for nicotine receiver which exists in front synapse, it is known that the important role is carried out at time of discharging various neurotransmitter (Such as acetyl choline, dopamine, glutamic acid)(Trends in Pharmacological Sciences, 20:92-98, 1997;Annual Review of Immunology (0732 - 0582) of Neuroscience 22:443-485, 1999;Molecular Neurobiology, 20:1- 16, 1999 ).

In addition, as for nicotine receiver which exists in rear synapse, it is known that important role is carried out in choline neurotransmission (Trends in Pharmacological Sciences, 22:555-561, 1999;Molecular Neurobiology, 20:1- 16, 1999 ).

On one hand, as for acetyl choline system with one of principal neurotransmitter of central nervous system, it is known, that important role is carried out in the adjustment of nerve activity of cerebral cortex and hippocampus, possibility which has participated in disease of various central nervous system disease is pointed out.

With cerebral cortex and hippocampus of autopsy brain of for example Alzheimer's disease patient, decreases of quantity of nicotine receiver ( $\alpha 4 \beta 2$  nicotine receiver and  $\alpha 7$  nicotine receiver) are reported even in acetyl choline system, (Journal of Neurochemistry, 46:288-293, 1986;Alzheimer's Disease Reviews, 3:20-27, 1998;Alzheimer's Disease Reviews, 3:28-34, 1998 ).

Furthermore, quantity of mRNA of the  $\alpha 7$  nicotine receiver in lymphocyte of Alzheimer's disease patient, it is reported that it has increased significantly by comparison with quantity of mRNA of the  $\alpha 7$  nicotine receiver in the lymphocyte of normal person (Alzheimer's Research, 3:29-36, 1997 ).

In addition, quantity of mRNA of the  $\alpha 7$  nicotine receiver in hippocampus of Alzheimer's disease patient, it is reported that it has increased significantly by comparison with quantity of mRNA in the  $\alpha 7$  nicotine receiver of the hippocampus of normal person (Journal of Molecular Biology (0022 - 2836, JMOB) research, 66:94-103, 1999 ).

At time of this reporting, as for quantity of mRNA of other subtype ( $\alpha 3$  and  $\alpha 4$ ), in brain of normal person and between the brain of patient of Alzheimer's disease as for difference from fact that it is not recognized, the  $\alpha 7$  nicotine receiver, it is suggested that important role is carried out in disease of Alzheimer's disease .

It is reported that, neurotoxicity nicotine through the  $\alpha 7$  nicotine receiver, is improved with amyloid  $\beta$  peptide at time of testing which uses the primary culture of rat cerebral cortex, (Annals of Neurology, 42:159-163, 1997 ).

159-163,1997)。

アミロイドβペプチドによる神経毒性の機序の一つとして、ラジカル反応による酸化ストレス説があり、ニコチン受容体の刺激が、細胞内の酸化ストレスを調節している可能性が示唆されている。

したがって、α7ニコチン受容体がアルツハイマー病の病因、あるいは治療薬としての作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

他方、精神分裂病患者とα7ニコチン受容体との関連が注目されている(Harvard Reviews of Psychiatry,2:179-192,1994;Schizophrenia Bulletin,22:431-445,1996;Schizophrenia Bulletin,24:189-202,1998;Trends in Neurosciences,22:555-561,1999)。

また精神分裂病患者の剖検脳(海馬や前頭皮質など)のα7ニコチン受容体数が減少していることが報告されている(Schizophrenia Bulletin,22:431-445,1996;Schizophrenia Bulletin,24:189-202,1998;Neuro Report,10:1779-1782,1999)。

また、精神分裂病患者で観察される sensory gating の異常が、ニコチンの投与によって改善すること、さらにこの現象にα7ニコチン受容体に関与している事が報告されている。

したがって、α7ニコチン受容体が精神分裂病の病因に関わっている可能性が高いと考えられる。

ところで、精神分裂病の病態のメカニズムは、現在のところ明らかではないが、興奮性アミノ酸の一つであるグルタミン酸の神経伝達系が低下している仮説が幅広く提唱されている(Harvard Reviews of Psychiatry,3:241-253,1996;American Journal of Psychiatry,148:1301-1308,1991;Archives of General Psychiatry,52:998-1007,1995)。

α7ニコチン受容体の作動薬は、前シナプスからのグルタミン酸を放出することにより、低下しているグルタミン酸の神経伝達系を活性化し、精神分裂病患者で見られる症状(陽性症状、陰性症状、認知機能障害など)を改善すると思われる。

このように、α7ニコチン受容体が精神分裂病の治療薬の作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

さらに、喫煙の依存に関与していると考えられている報酬系にも、α7ニコチン受容体が存在して

With amyloid β peptide there is a oxidative stress theory with radical reaction as the one of mechanism of neurotoxicity, stimulus of nicotine receiver is suggested, possibility which adjusts oxidative stress of intracellular.

Therefore, the α7 nicotine receiver it is thought that possibility which has related to site of action as cause of disease, or treatment drug of Alzheimer's disease is high.

Relation between other, schizophrenia patient and the α7 nicotine receiver is observed, (Harvard Reviews of Psychiatry, 2:179-192, 1994; Schizophrenia Bulletin, 22:431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24:189-202, 1998; Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999).

In addition it is reported that quantity of α7 of autopsy brain (Such as hippocampus and front scalp quality) of schizophrenia patient 7 nicotine receiver has decreased, (Schizophrenia Bulletin, 22:431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24:189-202, 1998; Neuro Report, 10:1779-1782, 1999).

In addition, abnormality of sensory gating which is observed with schizophrenia patient, improves with dosage of nicotine, furthermore it is reported that the α7 nicotine receiver has participated in this phenomenon.

Therefore, it is thought that possibility where the α7 nicotine receiver has related to cause of disease of schizophrenia is high.

By way, mechanism of disease of schizophrenia is not clear at present. hypothesis where neurotransmission system of glutamic acid which is a one of the excitatory amino acid has decreased is lectured widely, (Harvard Reviews of Psychiatry, 3:241-253, 1996; American Journal of Pathology (0002 - 9440, AJPA) Journal of Psychiatry, 148:1301-1308, 1991; Archives of general Psychiatry, 52:998-1007, 1995).

It is thought that activator of the α7 nicotine receiver activates neurotransmission system of glutamic acid which has decreased by discharging glutamic acid from front synapse, improves disease (Such as positive disease, negative disease, cognitive dysfunction) which is seen with schizophrenia patient.

this way, it is thought that possibility where the α7 nicotine receiver has related to site of action of treatment drug of schizophrenia is high.

Furthermore, and from fact that the α7 nicotine receiver exists, as for the activator of the α7 nicotine receiver there is

いることより、 $\alpha 7$  ニコチン受容体の作動薬は喫煙の抑制にも関与する可能性がある(Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999; Neuro Report, 10:697-702, 1999; Neuroscience, 85:1005-1009, 1998)。

上記した、痴呆症(例えば、アルツハイマー病など)、認知機能障害および精神分裂病以外に、注意欠陥障害、不安、うつ病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの疾患にも $\alpha 7$  ニコチン受容体が関連していることが考えられる。

これらのことより、 $\alpha 7$  ニコチン受容体作動薬または $\alpha 7$  ニコチン受容体部分作動薬は、痴呆症(例えば、アルツハイマー病など)、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬として有用である。

また、本薬剤は神経保護作用を有しているので、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬としても有用である。

さらに、喫煙の抑制を促すのに使用できる。

一方、最近、喫煙の主成分であるニコチンの報酬系への作用には $\alpha 7$  ニコチン受容体よりも主に $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体が関与していると推測できる報告があった(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 294:1112-1119, 2000)。

さらに、 $\beta 2$  サブユニットをノックアウトしたマウスにおいて、ニコチンに対する習慣性(依存性)が消失したことにより、 $\beta 2$  サブユニットがニコチンの習慣性(依存性)において重要な役割を果たしていることが報告されている(Nature 374:65-67, 1995; Nature 391:173-177, 1998)。

以上の知見より、ニコチンの習慣性(依存性)には主に $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体が関与していることが予想できるので、医薬として習慣性(依存性)がないと考えられる選択的な $\alpha 7$  ニコチン受容体作動薬または部分作動薬が望ましい。

WO96/06098 号には $\alpha 7$  ニコチン受容体作動薬としてスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、3'-メチルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]が開示されているが、 $\alpha 7$  ニコチン受容体への親和性はそれほど高いものではない。

a possibility which participates in control of smoke which, is thought that it has participated in the dependence of smoke, in compensation system (Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999; Neuro Report, 10:697-702, 1999; Neuroscience, 85:1005-1009, 1998).

You inscribed, dementia (Such as for example Alzheimer's disease), other than cognitive dysfunction and schizophrenia, note defect disorder, anxiety, depression, epilepsy, pain, [tourette] syndrome, Parkinson person illness, you can think that the  $\alpha 7$  nicotine receiver is related even in Huntington's disease or other disorder.

From these things, the  $\alpha 7$  nicotine receptor agonist or the  $\alpha 7$  nicotine receiver portion activator is useful the dementia (Such as for example Alzheimer's disease), cognitive dysfunction, note defect disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, [tourette] syndrome, Parkinson person illness, as Huntington's disease or other treatment drug or preventive.

In addition, because this chemical has had nerve protective action, it is useful as the treatment drug or preventive of neurodegenerative disease to which choline characteristic neurotransmission has caused abnormality.

Furthermore, although control of smoke is urged, you can use.

On one hand, the  $\alpha 4 \beta 2$  nicotine receiver has participated in action to compensation system of nicotine which recently, is a main component of smoke mainly there was report which it can presume that in comparison with the  $\alpha 7$  nicotine receiver, (Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry (0887 - 624 X, JPACEC) Pharmacology and Experimental Therapeutics 294:1112-1119, 2000).

Furthermore, the  $\beta 2$  subunit, it is reported due to fact that the habitual (dependency) for nicotine in mouse which knock-out does the  $\beta 2$  subunit, disappears, that important role is carried out in habitual (dependency) of nicotine (Nature 374:65-67, 1995; Nature 391:173-177, 1998).

Because from knowledge above, it can expect that the  $\alpha 4 \beta 2$  nicotine receiver has participated mainly in habitual (dependency) of nicotine, selective  $\alpha 7$  nicotine receptor agonist or portion activator which is thought that there is not a habitual (dependency), as pharmaceutical is desirable.

As the  $\alpha 7$  nicotine receptor agonist spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on], 3'-methyl spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on] are disclosed in WO 96/06098 number, but affinity to the  $\alpha 7$  nicotine receiver is not that much high ones.

特開平 1-305092 号にはセロトニン-3(5-HT<sub>3</sub>)受容体拮抗薬としてスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-4'-H-オキサゾール]誘導体が開示されている。

WO92/01690 号にはムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬としてスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-イソキサゾリジン-3'-オン]誘導体が開示されている。

また、WO95/03303 号にはムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬としてスピロ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体が開示されている。

しかしこれらはいずれも $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬を目的としたものではない。

本発明の目的は、強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有し、痴呆症(例えば、アルツハイマー病など)、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬、さらには禁煙薬として有用な、新規化合物を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される新規スピロ環式化合物、その光学活性体またはその医薬上許容しうる塩が、選択的かつ強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有することを見出した。

従って、本発明化合物は痴呆症(例えば、アルツハイマー病など)、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬、さらには禁煙薬として有用となりうる。

本発明は、以下の通りである。

#### 1.一般式(I)

As serotonin -3 (5-HT<sub>3</sub>) receiver antagonist spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -4' ; H-oxazole ] derivative is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 1- 305092 number.

As muscarinic characteristic acetyl choline receiver antagonist spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' ; -isooxazolidine -3' -on ] derivative is disclosed in WO 92/01690 number.

In addition, as muscarinic characteristic acetyl choline receiver antagonist spiro -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane derivative is disclosed in WO 95/03303 number.

But these are not something which in each case designates the;  $\alpha 7$  nicotine receptor agonist as objective .

objective of this invention for strong ;  $\alpha 7$  nicotine receiver work operation or has the one for;  $\alpha 7$  nicotine receiver portion work operation, dementia (Such as for example Alzheimer's disease ), cognitive dysfunction , note defect disorder , anxiety , depression , schizophrenia , epilepsy , pain , [tourette ] syndrome , Parkinson person illness, treatment drug or preventive , of neurodegenerative disease to which the Huntington's disease or other treatment drug or preventive , choline characteristic neurotransmission has caused abnormality furthermore it is to offer useful , novel compound as prohibited smoke medicine.

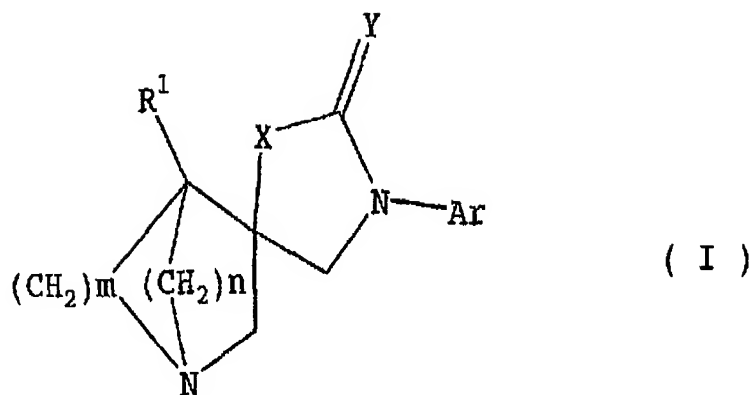
#### Disclosure of Invention

As for these inventors in order to solve above-mentioned problem , as for result of doing diligent investigation , optical isomer of novel spiro cyclic compound , which is displayed by below-mentioned General Formula ( I ) or acceptable salt on pharmaceutical , selective and for strong ;  $\alpha 7$  nicotine receiver work operation or discovered the fact that it possesses one for;  $\alpha 7$  nicotine receiver portion work operation.

Therefore, as for the compound of this invention dementia (Such as for example Alzheimer's disease ), cognitive dysfunction , note defect disorder , anxiety , depression , schizophrenia , epilepsy , pain , [tourette ] syndrome , Parkinson person illness, treatment drug or preventive , of neurodegenerative disease to which Huntington's disease or other treatment drug or preventive , choline characteristic neurotransmission has caused abnormality furthermore it can become useful as prohibited smoke medicine.

this invention seems like below.

#### 1.General Formula ( I )



(式中、X は、酸素原子、硫黄原子または-CH<sub>2</sub>-を示す。Y は、酸素原子または硫黄原子を示す。R<sup>1</sup> は、水素原子または炭素数 1~4 のアルキルを示す。m は、2 または 3 を示す。n は、1 または 2 を示す。Ar は、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または 1 個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

2.R<sup>1</sup> が、水素原子であり、

m が、2 であり、かつ

Ar が、置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよいナフチル基、または 1 個以上の置換基を有するフェニル基である、

上記 1 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

3.X および Y が、共に酸素原子であり、

R<sup>1</sup> が、水素原子であり、

m および n が、共に 2 であり、

Ar が、炭素数 1~4 のアルコキシ、ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2-ナフチル、

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェン-5-イル、

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]フラン-5-イル、

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ば

(In Formula, oxygen atom , sulfur atom or -CH<sub>2</sub>- it shows X. Y shows oxygen atom or sulfur atom child. R<sup>1</sup> shows alkyl of hydrogen atom or carbon number 1~4. m shows 2 or 3 . n shows 1 or 2 . Ar shows phenyl group which optionally substituted ring possesses substituent of the good aromatic heterocycle residue , optionally substituted ring good bicyclic hydrocarbon residue or one or more . )

optical isomer of spiro cyclic compound , which is displayed by or acceptable salt . on the pharmaceutical

2.R<sup>1</sup> , with hydrogen atom ,

m , with 2 , at same time

Ar , optionally substituted ring is phenyl group which good monocyclic aromatic heterocycle residue , optionally substituted ring possesses the substituent of good bicyclic aromatic heterocycle residue , optionally substituted ring good naphthyl group , or one or more ,

optical isomer of spiro cyclic compound , description above 1 or acceptable salt . on pharmaceutical

3.X and Y , together with oxygen atom ,

R<sup>1</sup> , with hydrogen atom ,

m and n , together with 2 ,

Ar , is chosen from alkoxy , halogen of carbon number 1~4 and alkyl of the carbon number 1~4 , same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 -naphthyl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4 , same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b ] thiophene -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4 , same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b ] furan -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4 ,

れる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有するフェニル基;

ハロゲン、炭素数 1~4 のアルキル、アシル、シアノおよび炭素数 1~4 のハロアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2-チエニル基;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェン-2-イル;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル;

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル;または

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル

である上記 1 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4.X および Y が、共に酸素原子であり、

m および n が、共に 2 であり、

Ar が、チエニル、ナフチル、ベンゾ[b]チオフェニル;あるいは置換基としてハロゲン、炭素数 1~4 のアルキル、炭素数 1~4 のアルコキシ、シアノおよびアシルから選ばれる同一または異なる 1~3 個を有する、フェニル、チエニル、ナフチルまたはベンゾ[b]チオフェニルである、上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

5.(2)(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(4)(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、(13)(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(18)(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(21)(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(22)(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-

same or phenyl group ; which possesses substituent 1 - 3 it differs

It is chosen from alkyl , acyl , cyano of halogen , carbon number 1~4 and haloalkyl of carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 -thienyl group ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b ] thiophene -2- yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ; or

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 and 3 -dihydro benzo [b ] furan -5-yl

So optical isomer of spiro cyclic compound , description above 1 which is or the acceptable salt . on pharmaceutical

4.X and Y , together with oxygen atom ,

m and n , together with 2,

Ar, has identical or different 1~3 which is chosen from alkoxy , cyano and acyl of alkyl , carbon number 1~4 of halogen , carbon number 1~4 as thienyl , naphthyl , benzo [b ] thiophenyl ; or substituent , it is a phenyl , thienyl , naphthyl or benzo [b ] thiophenyl , optical isomer of spiro cyclic compound , of above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt . on pharmaceutical

5. (2) (R) - 3 &apos; - (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(4) (R) - 3 &apos; - (benzo [b ] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ], (13) (R) - 3 &apos; - (benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(18) (R) - 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(21) (R) - 3 &apos; - (5 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(22) (R) - 3 &apos; - (5 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine

オン]、

(38)(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(39)(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(45)(R)-3'-(5-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(46)(R)-3'-(5-シアノ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(61)(R)-3'-(4-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(69)(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(77)(R)-3'-(1,3-ベンゾジオキサラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(79)(R)-3'-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(132)(R)-3'-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(133)(R)-3'-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(135)(R)-3'-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、(137)(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(139)(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(140)(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(141)(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

-2'&on ],

(38) (R) - 3 &on ; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(39) (R) - 3 &on ; - (5 -bromo -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(45) (R) - 3 &on ; - (5 -acetyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(46) (R) - 3 &on ; - (5 -cyano -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(61) (R) - 3 &on ; - (4 -methylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(69) (R) - 3 &on ; - (3 and 4 -dimethylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(77) (R) - 3 &on ; - (1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(79) (R) - 3 &on ; - (2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(132) (R) - 3 &on ; - (5 - (trifluoromethyl ) thiophene -2-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(133) (R) - 3 &on ; - (2 and 3 -dihydro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(135) (R) - 3 &on ; - (benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ], (137) (R) - 3 &on ; - (2 -methyl benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(139) (R) - 3 &on ; - (2 -chloro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(140) (R) - 3 &on ; - (2 -bromo benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(141) (R) - 3 &on ; - (2 -methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],



(142)(R)-3'-(2-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(143)(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(144)(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(196)(R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(208)(R)-3'-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(209)(R)-3'-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、および

(210)(R)-3'-(3-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]

からなる群より選ばれる、上記 1 のスピロ環式化合物、またはその医薬上許容しうる塩。

6. 上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬。

7. 上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬組成物。

8. 上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する、 $\alpha 7$  ニコチン受容体作動薬または  $\alpha 7$  ニコチン受容体部分作動薬。

9. 上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する認知機能障害改善薬。

10. 上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する抗痴呆薬。

11. 上記 1 または 2 のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する精神分裂病予防薬または治療薬。

(142) (R) - 3' - (2 -ethyl benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(143) (R) - 3' - (2 -chloro benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(144) (R) - 3' - (2 -bromo benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(196) (R) - 3' - (6 -methoxy naphthalene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(208) (R) - 3' - (2 -fluoro benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ],

(209) (R) - 3' - (3 -methyl benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ], and

(210) (R) - 3' - (3 -ethyl benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ]

It is chosen from group which consists of, spiro cyclic compound , description above 1 or acceptable salt . on pharmaceutical

6. optical isomer of spiro cyclic compound , of above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical and pharmaceutical . which contains acceptable additive on pharmaceutical

7. optical isomer of spiro cyclic compound , of above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical and pharmaceutical composition . which contains acceptable additive on pharmaceutical

8. optical isomer of spiro cyclic compound , of above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical is contained, the;  $\alpha 7$  nicotine receptor agonist or the;  $\alpha 7$  nicotine receiver portion activator .

9. cognitive dysfunction improvement medicine which contains optical isomer of the spiro cyclic compound , of above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical .

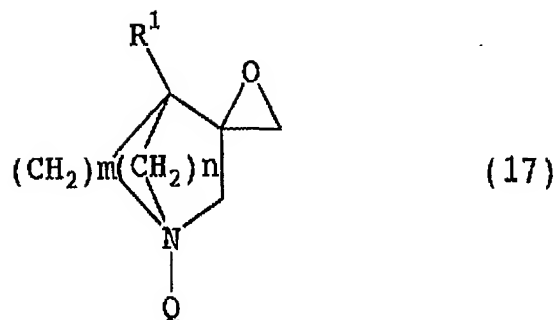
10. antedementia drug . which contains optical isomer of spiro cyclic compound , of the above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical

11. schizophrenia preventive or treatment drug . which contains optical isomer of spiro cyclic compound , of above-mentioned 1 or 2 or acceptable salt on pharmaceutical



## 12.一般式(17)

## 12.General Formula (17)



(式中、Qは、存在しないか、またはボラン(BH<sub>3</sub>)を示す。mは、2または3を示す。nは、1または2を示す。R<sup>1</sup>は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。)により表される化合物を、一般式(18)Ar-NHCOOT (18)

compound which is displayed by (In Formula, Q does not exist, or shows borane (BH<sub>3</sub>)). m shows 2 or 3 . n shows 1 or 2 . R<sup>1</sup> shows hydrogen atom or carbon number 1 to 4 alkyl . ), General Formula (18) Ar- NHCOOT (18)

(式中、Tは、炭素数1～4のアルキル基を

示

す。

<seq>In Formula, as for T, carbon number 1 to 4 alkyl group

Shimesu

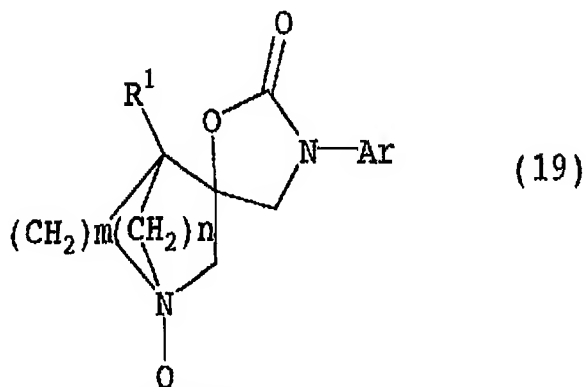
It does.

よい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。

phenyl group which possesses substituent of good bicyclic hydrocarbon residue or one or more is shown.

)

)



により表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式(19)

It designates that it reacts with compound which is displayed by asfeature, General Formula (19)

(式中、n、m、Q、R<sup>1</sup>およびArは前記と同義である。)

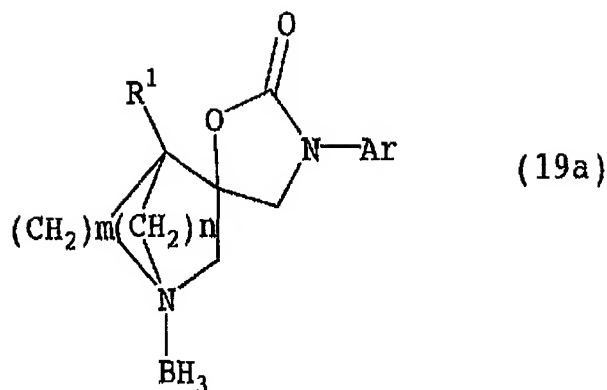
(In Formula, n, m, Q, R<sup>1</sup> and Ar description above and are synonymous. )

により表される化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed by

## 13.一般式(19a)

## 13.General Formula (19 a )



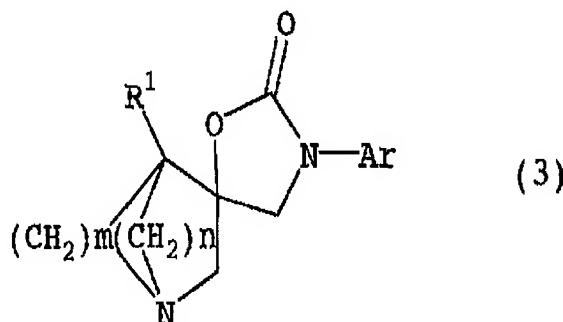
(式中、m は、2 または 3 を示す。n は、1 または 2 を示す。R<sup>1</sup> は、水素原子または炭素数 1~4 のアルキルを示す。Ar は、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または 1 個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表される化合物を脱ボラン反応に付すことを特徴とする、一般式(3)

(In Formula, m shows 2 or 3 . n shows 1 or 2 .

R<sup>1</sup> shows alkyl of hydrogen atom or carbon number 1~4. Ar shows phenyl group which optionally substituted ring possesses substituent of the good aromatic heterocycle residue , optionally substituted ring good bicyclic hydrocarbon residue or one or more . )

compound which is displayed by it attaches on deviation from borane reaction and designates thing as feature, general formula (3)



(式中、n、m、R<sup>1</sup> および Ar は前記と同義である。)

により表される化合物の製造方法。

上記一般式(I)における各基の具体例は次の通りである。

Ar における芳香族複素環残基とは、単環式だけでなく、2 環式以上の芳香族複素環残基も含まれ、好ましくは単環式芳香族複素環残基、2 環式芳香族複素環残基が挙げられる。

単環式芳香族複素環残基としては、その環内に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる、同一または異なった 1~2 個の異項原子を有する、5 員環または 6 員環のものを示し、ピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル

(In Formula, n, m, R<sup>1</sup> and Ar description above and aresynonymous. )

manufacturing method . of compound which is displayed by embodiment of each basis in above-mentioned General Formula ( I ) seems thefollowing way.

aromatic heterocycle residue in Ar, not only a monocyclic , also aromatic heterocycle residue of 2 rings types or more is included, can list preferably monocyclic aromatic heterocycle residue , 2 rings type aromatic heterocycle residue .

As monocyclic aromatic heterocycle residue , in endocyclic it is chosen from nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom child, sameor it possesses strange section atom 1 - 2 it differs, 5 -member ring or 6-member ring itshows thing, can list pyridyl , furil , thienyl , pyrimidinyl , oxazolyl , thiazolyl , isoxazolyl , isothiazolyl etc.

ルなどが挙げられる。

二環式芳香族複素環残基としては、

a) 芳香族複素環とベンゼン環との一部を共有して縮合した構造、

b) 同一または異なった芳香族複素環同士が互いの環の一部を共有して縮合した構造、あるいは

c) ベンゼン環と飽和複素環との一部を共有して縮合した構造

を有する基を示し、ここでいう芳香族複素環とは、その環内に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる、同一または異なった 1~3 個の異項原子を有する、5 員環または 6 員環の芳香環残基を示し、飽和複素環とは、該芳香族複素環に水素が付加して飽和した複素環を示す。

具体的には、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンズイソオキサゾール、1,2-ベンズイソチアゾール、インドール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、シクロペンタ[b]チオフェン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、1,3-ベンゾジオキソラン、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、インドリン、ベンゾオキサゾリン、1,2,5-ベンゾオキサジアゾール、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン(フタラン)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾリンなどが挙げられる。

また、Ar は、その環上の任意の炭素原子からスピロ環を構成する含窒素 5 員環上の窒素原子に結合することができる。

芳香族複素環残基の置換基としては、

(1) ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

(2) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチルなど)、

(3) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第 3 級ブトキシなど)、

(4) アルキル部が直鎖状または分岐鎖状である、炭素数 1~4 のハロアルキル(ここでいうハロゲンは上記(1)のハロゲンと同義であり、好ましくフッ素であり、1 または 2 以上置換する;例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチ

As bicyclic aromatic heterocycle residue ,

Sharing portion of a) aromatic heterocycle and benzene ring , structure , which itcondenses

b) same or aromatic heterocycle which differs sharing portion of mutual ring, structure , which is condensed or

Sharing portion of c) benzene ring and saturated heterocycle , structure which itcondenses

It shows group which it possesses, aromatic heterocycle referred to here, in endocyclic it is chosen from nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom child, same or it possesses strange section atom 1 - 3 it differs, 5 -member ring or 6-member ring aromatic ring residue is shown, saturated heterocycle , hydrogen adding to said aromatic heterocycle , shows heterocycle which the saturated is done.

Concretely, benzoxazole , benzothiazole , 1, 2- benz isoxazole , 1, 2- benzisothiazole , indole , benzo [b ] furan , benzo [b ] thiophene , quinoline , isoquinoline , quinazoline , cyclopenta [b ] thiophene , 4, 5, 6, 7-tetrahydro benzo [b ] thiophene , 1, 3- benzo dioxolane , 2, 3- dihydro benzo [b ] furan , 2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine , indoline , benzo oxazoline , 1, 2, 5-benzo oxadiazole , 1, 3- dihydro isobenzofuran (phthalan ), you can list 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline , 1, 2, 3, 4- tetrahydroisoquinolyl phosphorus , benzo thiazoline etc.

In addition, it can connect Ar, to nitrogen atom on nitrogen-containing 5-member ring which configuration does spiro ring from carbon atom of option with respect toring.

As substituent of aromatic heterocycle residue ,

(1) halogen (fluorine , chlorine , bromine , iodine ),

alkyl of carbon number 1~4 of (2) straight chain or branched chain (Such as for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , isobutyl , tertiary butyl ),

From alkyl and oxygen atom of carbon number 1~4 of (3) straight chain or branched chain configuration alkoxy which is done (Such as for example methoxy , ethoxy , propoxy , isopropoxy , butoxy , tertiary butoxy ),

(4) alkyl part is straight chain or branched chain , haloalkyl of carbon number 1~4 (halogen of above-mentioned (1) and being synonymous, with the fluorine , 1 or 2 or more it substitutes halogen referred to heredesirably; such as for example fluoromethyl , difluoromethyl , trifluoromethyl , 2-

ル、2,2,2-トリフルオロエチルなど)

(5)ヒドロキシ、

(6)アミノ、

(7)-NRaRb(Ra, Rb は独立して、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 を示すか、あるいは Ra と Rb が隣接する窒素原子と一緒に環を形成していてもよい)で表される基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノなどのジアルキルアミノ;ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルなど)、

(8)ニトロ、

(9)シアノ、

(10)直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルおよびカルボニルから構成されるアシル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリルなど)、

(11)カルボキシ、

(12)直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルコキシとカルボニルから構成されるエステル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニルなど)

(13)カルバモイル、

(14)モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノと、カルボニルとから構成される、N-アルキルカルバモイルまたは N,N-ジアルキルカルバモイル、

(15)アシル(上記(10)と同義)とアミノから構成されるアシルアミノまたはジアシルアミノ、

(16)メルカプト、

(17)直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルと硫黄原子とから構成されるアルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなど)、

(18)エステル(上記(12)と同義)とアミノから構成されるアルコキシカルボニルアミノ、

(19)スルファモイル、

(20)モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノと、スルホンとから構成され、N-アルキルスルファモイルまたは N,N-ジアルキルスルファモイル、

fluoro ethyl , 2, 2- difluoro ethyl , 2, 2, 2- trifluoroethyl )

(5) hydroxy ,

(6) amino ,

(7) -NRaRb group which is displayed with (Ra, Rb becoming independent, shows carbon number 1~4 of straight chain or branched chain , or the nitrogen atom where Ra and Rb are adjacent and become simultaneous and is possible to form ring) (Such as for example dimethylamino , diethyl amino , N- methyl -N- ethylamino or other dialkyl amino ;pyrrolidine -1- yl , piperidine -1- yl ),

(8) nitro ,

(9) cyano ,

From alkyl and carbonyl of carbon number 1~4 of (10) straight chain or branched chain configuration acyl which is done (Such as for example formyl , acetyl , propanoyl , 2- methyl propanoyl , butyryl ),

(11) carboxy ,

From alkoxy and carbonyl of carbon number 1~4 of (12) straight chain or branched chain configuration ester which is done (Such as for example methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , propoxy carbonyl , isopropoxy carbonyl , butoxy carbonyl , tertiary butoxy carbonyl )

(13) carbamoyl ,

configuration it is done from (14) monoalkyl amino or dialkyl amino and carbonyl , the N- alkyl carbamoyl or N, N- dialkyl carbamoyl ,

(15) acyl (Description above (10) with synonymy) with from amino configuration acyl amino or diacyl amino , which is done

(16) mercapto ,

From alkyl and sulfur atom of carbon number 1~4 of (17) straight chain or branched chain configuration alkyl thio which is done (Such as for example methylthio , ethyl thio , propyl thio , butyl thio ),

(18) ester (Description above (12) with synonymy) with from amino configuration alkoxycarbonyl amino acid amino , which is done

(19) sulfamoyl ,

configuration to be done from (20) monoalkyl amino or dialkyl amino and sulfone , the N- alkyl sulfamoyl or N, N- dialkyl sulfamoyl ,

(21)ヒドロキシアシル(アルキル部は、直鎖状または分岐鎖状であり、好ましい炭素数が 1~4 であり、ヒドロキシ基はアルキル鎖のどの部位に置換されていてもよい;例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルなどが挙げられ、特に、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルが好ましい)、

(22)アルコキシアシル(アルコキシ部は、直鎖状または分岐鎖状であり、炭素数が好ましくは 1~4 であり、アルキル部は、直鎖状または分岐鎖状であり、炭素数が好ましくは 1~4 である;例えば、メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチルなどが挙げられ、特にメキシメチル、エトキシメチルが好ましい)、

### (23)オキソ

などが挙げられ、単環式芳香族複素環残基における置換基としては、上記(1)~(4)、(8)~(10)、(12)、(21)および(22)が好ましく、二環式芳香族複素環残基における置換基としては、(1)、(2)および(23)が好ましい。

これら(1)~(23)の置換基は、Ar の任意の 1 個以上、好ましくは 1~3 個の炭素原子上に置換されていてもよい。

また、Ar 上の互いに隣接した炭素原子上に上記に示した同一または異なる置換基が存在する場合、隣接した置換基同士で新たに環を形成していてもよい。

Ar における二環式炭化水素残基とは、例えばナフタレンおよびこの 1,2,3,4-テトラヒドロ体(テトラリン)、インダンなどが挙げられ、下記置換基で置換されていてもよい。

例えば、炭素数 1~4 の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられ、特にメキシが好ましい)、炭素数 1~4 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどが挙げられ、特にメチルが好ましい)、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノなどが挙げられ、アルコキシ(特に、メキシ)、アルキル(特にメチル)が好ましい。

Ar における 1 個以上の置換基を有するフェニル基としては、下記置換基で 1 個以上置換されているフェニル基が挙げられる。

(1)炭素数 1~4 のアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが挙げられ、特に炭素数 1~3 のアルキルが好ましい)、

(21) hydroxyalkyl (As for alkyl part , with straight chain or branched chain , with 1 - 4, as for hydroxyl group the optionally substitutable ;for example hydroxymethyl , 1-hydroxyethyl , 2- hydroxyethyl , 3- hydroxypropyl etc you can list to which site of alkyl chain desirable carbon number , especially, hydroxymethyl , 1- hydroxyethyl is desirable),

(22) alkoxy alkyl (As for alkoxy section, with straight chain or branched chain , carbon number being preferably 1~4,as for alkyl part , with straight chain or branched chain , carbon number is preferably 1~4,; you can list for example methoxymethyl , ethoxymethyl , propoxy methyl , butoxy methyl etc, especially methoxymethyl , ethoxymethyl is desirable),

### (23) oxo

Such as is listed, description above (1) - (4), (8) - (10), (12), (21) and the(22) is desirable as substituent in monocyclic aromatic heterocycle residue , (1), (2) and (23) isdesirable as substituent in bicyclic aromatic heterocycle residue .

These (1) - as for substituent of (23), on carbon atom of one or more , preferably 1~3 of option of Ar optionally substitutable .

In addition, when same on carbon atom where top of Ar is adjacent mutually it shows on description above or substituent which differs exists, it is possible to form ring anew with substituent which is adjacent.

bicyclic hydrocarbon residue in Ar, for example naphthalene and this 1, 2, 3, 4- tetrahydro body (tetralin) , be able to list indane etc, with below-mentioned substituent optionally substitutable .

alkoxy of straight chain or branched chain of for example carbon number 1~4 (You can list for example methoxy , ethoxy , propoxy , butoxy etc, especially methoxy is desirable), alkyl of straight chain or branched chain of the carbon number 1~4 (You can list for example methyl , ethyl , propyl , butyl etc, especially methyl is desirable), you can list halogen , trifluoromethyl , hydroxy , nitro , amino etc, alkoxy (Especially, methoxy) , alkyl (Especially methyl ) isdesirable.

one or more is substituted you can list phenyl group which with thebelow-mentioned substituent as phenyl group which possesses substituent of the one or more in Ar.

alkyl of (1) carbon number 1~4 (You can list for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl etc, alkyl of especially carbon number 1~3 isdesirable),

(2) ニトロ、

(3) ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

(4) 炭素数 1~4 のアルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、

(5) シアノ、

(6) アシル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどが挙げられ、特にアセチルが好ましい)、

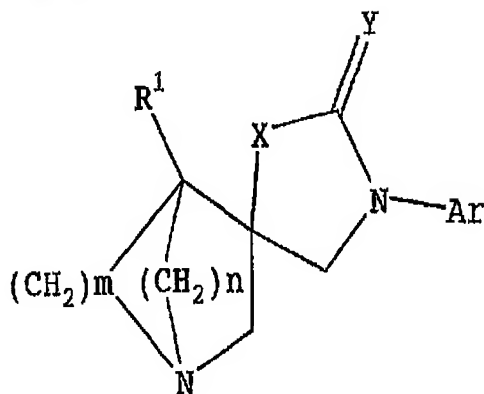
(7) 炭素数 1~4 のハロアルキル(ハロゲン部は上記(3)と同義であり、アルキル部は直鎖状または分岐鎖状である;例えば、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルなど)、

(8) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなど)、

(9) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど)など。

R<sup>1</sup>における炭素数 1~4 のアルキルとしては、直鎖状または分岐鎖状であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが挙げられ、メチルが好ましい。

本発明化合物は、一般式(I)



( I )

(式中、X は、酸素原子、硫黄原子または-CH<sub>2</sub>-を示す。Y は、酸素原子または硫黄原子を示す。R<sup>1</sup> は、水素原子または炭素数 1~4 のアルキルを示す。m は、2 または 3 を示す。n は、1 または 2 を示す。Ar は、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基、または 1 個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表されるスピロ環状化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩であり、m

(2) nitro ,

(3) halogen (fluorine , chlorine , bromine , iodine ),

alkoxy of (4) carbon number 1~4 (Such as for example methoxy , ethoxy , propoxy , butoxy ),

(5) cyano ,

(6) acyl (You can list for example acetyl , propanoyl , butyryl etc, especially acetyl is desirable),

haloalkyl of (7) carbon number 1~4 (As for halogen section description above (3) with being synonymous, as for alkyl part it is a straight chain or branched chain ;, such as for example trifluoromethyl , 2, 2, 2- trifluoroethyl ),

alkyl thio of carbon number 1~4 of (8) straight chain or branched chain (Such as for example methylthio , ethyl thio , propyl thio , butyl thio ),

alkyl sulfonyl (Such as for example methyl sulfonyl , ethyl sulfonyl , propyl sulfonyl , butyl sulfonyl ) etc of carbon number 1~4 of (9) straight chain or branched chain .

With straight chain or branched chain , you can list for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl etc as alkyl of carbon number 1~4 in R<sup>>1</sup>, methyl is desirable.</sup>

As for the compound of this invention , General Formula ( I )

(In Formula, oxygen atom , sulfur atom or -CH<sub>2</sub>- it shows X. Y shows oxygen atom or sulfur atom child. R<sup>>1</sup> shows alkyl of hydrogen atom or carbon number 1~4. m shows 2 or 3 . n shows 1 or 2 . Ar shows phenyl group which optionally substituted ring possesses substituent of the good aromatic heterocycle residue , optionally substituted ring good bicyclic hydrocarbon residue , or one or more . )</sup>

With optical isomer of spiro cyclic compound , which is displayed by or acceptable salt on the pharmaceutical , ring

および n が共に 2 である環系が好ましい。

上記一般式(1)の置換基のうち、

R<sup>1</sup> が、水素原子であり、

m が、2 であり、かつ

Ar が、置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよいナフチル基、または 1 個以上の置換基を有するフェニル基である、

上記式(1)のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が好ましく、

X および Y が、共に酸素原子であり、

R<sup>1</sup> が、水素原子であり、

m および n が、共に 2 であり、

Ar が、炭素数 1~4 のアルコキシ、ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2-ナフチル；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]フラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有するフェニル基；

ハロゲン、炭素数 1~4 のアルキル、アシル、シアノおよび炭素数 1~4 のハロアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2-チエニル基；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェン-2-イル；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル；または

ハロゲンおよび炭素数 1~4 のアルキルから選ばれる、同一または異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イ

system where m and n is 2 together is desirable.

Among substituent of above-mentioned General Formula (1),

R<sup>1</sup>, with hydrogen atom,

m, with 2, at same time

Ar, optionally substituted ring is phenyl group which good monocyclic aromatic heterocycle residue, optionally substituted ring possesses the substituent of good bicyclic aromatic heterocycle residue, optionally substituted ring good naphthyl group, or one or more,

optical isomer of spiro cyclic compound, of above Formula (1) or acceptable salt on pharmaceutical is undesirable,

X and Y, together with oxygen atom,

R<sup>1</sup>, with hydrogen atom,

m and n, together with 2,

Ar, is chosen from alkoxy, halogen of carbon number 1~4 and alkyl of the carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 -naphthyl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b] thiophene -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b] furan -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or phenyl group ; which possesses substituent 1 - 3 it differs

It is chosen from alkyl, acyl, cyano of halogen, carbon number 1~4 and haloalkyl of carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 -thienyl group ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good benzo [b] thiophene -2- yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl ;

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ; or

It is chosen from alkyl of halogen and carbon number 1~4, same or optionally substituted ring 1 - 3 it differs good 2 and 3 -dihydro benzo [b] furan -5-yl

ル

である、上記一般式(I)のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩や、

X および Y が、共に酸素原子であり、

m および n が、共に 2 であり、

Ar が、チエニル、ナフチル、ベンゾ[b]チオフェニル;あるいは置換基としてハロゲン、炭素数 1~4 のアルキル、炭素数 1~4 のアルコキシ、シアノおよびアシルから選ばれる同一または異なる 1~3 個を有する、フェニル、チエニル、ナフチルまたはベンゾ[b]チオフェニルである、上記式(I)のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がより好ましい。

本発明化合物のうち、特に好ましい化合物の具体例を以下に挙げる。

尚、括弧内の番号は実施例番号を示す。

特に好ましくは、

(2)(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(4)(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、(13)(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(18)(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(21)(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(22)(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(38)(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(39)(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(45)(R)-3'-(5-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(46)(R)-3'-(5-シアノ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-

So it is, optical isomer of spiro cyclic compound, of above-mentioned General Formula (I) or acceptable salt on pharmaceutical and,

X and Y, together with oxygen atom,

m and n, together with 2,

Ar, has identical or different 1~3 which is chosen from alkoxy, cyano and acyl of alkyl, carbon number 1~4 of halogen, carbon number 1~4 as thienyl, naphthyl, benzo [b] thiophenyl; or substituent, it is a phenyl, thienyl, naphthyl or benzo [b] thiophenyl, optical isomer of spiro cyclic compound, of above Formula (I) or the acceptable salt on pharmaceutical is more desirable.

Among the compound of this invention, especially embodiment of desirable compound is listed below.

Furthermore number inside parenthesis shows Working Example number.

particularly preferably,

(2) (R) - 3' - (2 - naphthyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(4) (R) - 3' - (benzo [b] thiophene -2- yl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ], (13) (R) - 3' - (benzo [b] thiophene -5-yl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(18) (R) - 3' - (2 - thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(21) (R) - 3' - (5 - methyl -2- thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(22) (R) - 3' - (5 - ethyl -2- thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(38) (R) - 3' - (5 - chloro -2- thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(39) (R) - 3' - (5 - bromo -2- thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(45) (R) - 3' - (5 - acetyl -2- thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ],

(46) (R) - 3' - (5 - cyano -2- thienyl) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine



オン],

(61)(R)-3'-(4-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、および

(69)(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]

が挙げられ、さらに

(77)(R)-3'-(1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(79)(R)-3'-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(132)(R)-3'-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(133)(R)-3'-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(135)(R)-3'-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、(137)(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(139)(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(140)(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(141)(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(142)(R)-3'-(2-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(143)(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(144)(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(196)(R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリ

-2&apos; -on ],

(61) (R) - 3 &apos; - (4 -methylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ], and

(69) (R) - 3 &apos; - (3 and 4 -dimethylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ]

To be listed, furthermore

(77) (R) - 3 &apos; - (1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(79) (R) - 3 &apos; - (2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(132) (R) - 3 &apos; - (5 - (trifluoromethyl ) thiophene -2-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(133) (R) - 3 &apos; - (2 and 3 -dihydro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(135) (R) - 3 &apos; - (benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ], (137) (R) - 3 &apos; - (2 -methyl benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(139) (R) - 3 &apos; - (2 -chloro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(140) (R) - 3 &apos; - (2 -bromo benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(141) (R) - 3 &apos; - (2 -methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(142) (R) - 3 &apos; - (2 -ethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(143) (R) - 3 &apos; - (2 -chloro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(144) (R) - 3 &apos; - (2 -bromo benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ],

(196) (R) - 3 &apos; - (6 -methoxy naphthalene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine

ジン-2'-オン],

(208)(R)-3'-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン],

(209)(R)-3'-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン], および

(210)(R)-3'-(3-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]

から選ばれるスピロ環式化合物、またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。

一般式(I)の化合物の医薬上許容しうる塩としては、該化合物と、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。

また、化合物の結晶化を目的としてシュウ酸塩とすることもできる。

一般式(I)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は、水和物または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物(1/2 水和物、1/3 水和物、1 水和物、3/2 水和物、2 水和物、3 水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。

また一般式(I)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。

これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

一般式(I)に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。

反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

合成法 1: X=O、Y=O である化合物の合成法

-2'&on ],

(208) (R) - 3 &on ; - (2 -fluoro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ],

(209) (R) - 3 &on ; - (3 -methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ], and

(210) (R) - 3 &on ; - (3 -ethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -oxazolidine -2&on ; -on ]

Empty spiro cyclic compound , which is chosen or you can list acceptable salt on the pharmaceutical .

As acceptable salt on pharmaceutical of compound of General Formula (I) , said compound and inorganic acid (Such as hydrochloric acid , hydrobromic acid , sulfuric acid , phosphoric acid , nitric acid ) or organic acid (Such as acetic acid , propanoic acid , succinic acid , glycolic acid , lactic acid , malic acid , tartaric acid , citric acid , maleic acid , fumaric acid , methane sulfonic acid , benzenesulfonic acid , p-toluenesulfonic acid acid , camphor sulfonic acid , ascorbic acid ) with you can list acid addition salt .

In addition, it is possible also to make oxalate , with crystallization of compound as objective .

Because existing in form of hydrate or solvent affinitive substance there is a compound of General Formula (I) and a acceptable salt on its pharmaceutical , these hydrate (Such as 1 /dihydrate , 1/trihydrate , monohydrate , 3/dihydrate , dihydrate , trihydrate ) , isincluded also solvent affinitive substance and in this invention .

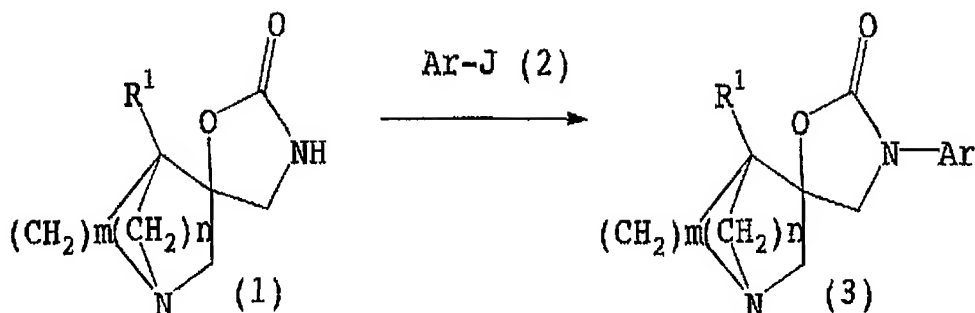
In addition when compound of General Formula (I) has asymmetric atom , optical isomer of at least 2 kinds exists.

These optical isomer and its racemate are included in this invention .

It can synthesize the compound of this invention which is included in General Formula (I) with thefollowing method .

In reaction scheme , if especially it does not show definition of each signal , description above and it is synonymous.

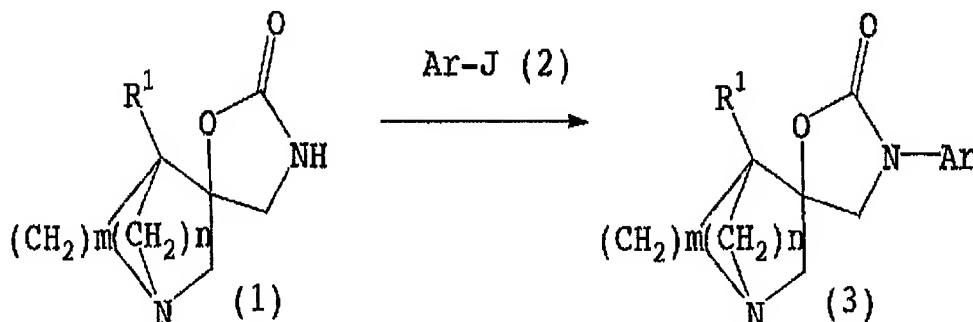
synthetic method of compound which is a synthetic method 1: X=O, Y=O



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$  および  $Ar$  は前記と同義であり、 $J$  は、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な脱離基を示す。)

一般式(1)の化合物(以下、化合物(1)ともいう; $n$  および  $m$  が共に2であり、かつ  $R^1$  が水素原子である化合物(1)は、WO96/06098 号に開示されている)と一般式(2)の化合物(以下、化合物(2)ともいう)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなど)および適当な一価の銅試薬(例えば、臭化第一銅、ヨウ化第一銅など)の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、または無溶媒で、室温~溶媒の還流温度もしくは化合物(2)の沸点付近の温度で、0.1~48 時間反応させることによって、一般式(3)の化合物(以下、化合物(3)ともいう)を得ることができる。

合成法 2: $X=O$ 、 $Y=O$  である化合物の合成法



(In Formula, as for  $n$ ,  $m$ ,  $R^{<sup>1</sup>}$  and  $Ar$  description above and being synonymous, as for  $J$ , chlorine, bromine, iodine, [torifuruorometansuru honiruokishi],  $p$ -[toruensuru honiruokishi], the suitable leaving group which on [metansuru honiruokishi] or other synthetic organic chemistry is used generally is shown.)

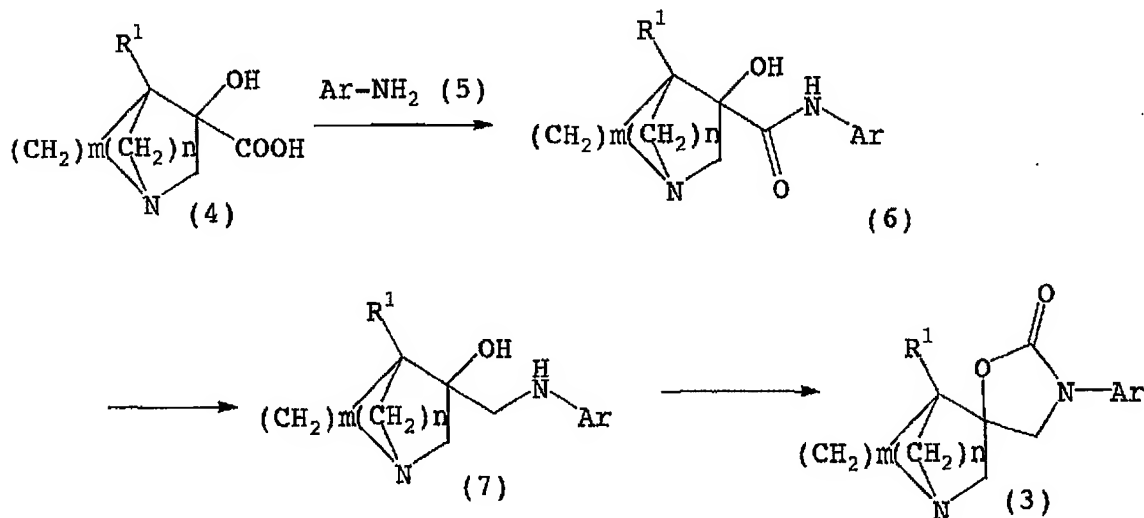
compound of General Formula (1) (Below, compound (1) with you say,;  $n$  and  $m$  2 together, as for the compound (1) where at same time  $R^{<sup>1</sup>}$  is hydrogen atom, being disclosed in WO 96/06098 number, it is ) with suitable base which on synthetic organic chemistry, can use compound (Below, compound (2) with you call ) of General Formula (2), generally (Such as for example potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium acetate, potassium acetate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydride ) and under existing of copper reagent (Such as for example copper (I) bromide, copper (I) iodide ) of suitable monovalent, with in suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide,  $N$ -methyl-2-pyrrolidone, or such as these mixed solvent ) which does not advance reaction inhibition, or solventless, with reflux temperature of room temperature ~solvent or the temperature of boiling point vicinity of compound (2), by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (Below, compound (3) with you call ) of general formula (3) can be acquired.

synthetic method of compound which is a synthetic method 2: $X=O$ ,  $Y=O$

(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $Ar$  および  $J$  は前記と同義である。)

化合物(1)と化合物(2)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ブチリチウムなど)の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、化合物(3)を得ることができる。

合成法 3:  $X=O$ 、 $Y=O$  である化合物の合成法



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$  および  $Ar$  は前記と同義である。)

一般式(4)の化合物(以下、化合物(4)ともいう; $n$  および  $m$  が共に2であり、かつ  $R^1$  が水素原子である化合物(4)は、ヘルベチカ(Helvetica Chimica Acta), 1689 頁、1954 年に開示されている)と一般式(5)の化合物(以下、化合物(5)ともいう)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはこれらの任意の混

(In Formula,  $n$ ,  $m$ ,  $R^{<sup>1</sup>}$ ,  $Ar$  and  $J$  description above and aresynonymous. )

compound (1) with under existing of suitable base (Such as for example sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium tertiary butoxide, sodium, potassium, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium acetate, potassium acetate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydride, butyl lithium) which on synthetic organic chemistry and can use compound (2), generally, in suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide,  $N$ -methyl-2-pyrrolidone, or such as these mixed solvent) which does not advance reaction inhibition, with reflux temperature of room temperature ~ solvent, by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (3) can be acquired.

synthetic method of compound which is a synthetic method 3:  $X=O$ ,  $Y=O$

(In Formula,  $n$ ,  $m$ ,  $R^{<sup>1</sup>}$  and  $Ar$  description above and aresynonymous. )

compound of general formula (4) (Below, compound (4) with you say;  $n$  and  $m$  2 together, as for the compound (4) where at same time  $R^{<sup>1</sup>}$  is hydrogen atom, [herubechika] (Helvetica Chimica Acta (0018 - 019 X, HCACAV) himicaActa), being disclosed in 1689 page, 1954, it is) with compound (Below, compound (5) with you call) of general formula (5), in the suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl acetamide, dimethyl sulfoxide,  $N$ -methyl-2-pyrrolidone, methylene chloride, chloroform, ethylene dichloride, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, diisopropyl ether jp11 or such as mixed solvent

合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、-78 deg C~溶媒の還流温度で、適当な縮合剤(例えば、シアノリン酸ジエチル、ペンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(Bop 試薬)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCI)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)など)を加え、0.1~48 時間反応させることによって、一般式(6)の化合物(以下、化合物(6)ともいう)を得ることができる。

化合物(6)は、この方法以外にも、次の2つの方法によっても得ることができる。

方法 1:化合物(4)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、またはこれらの任意の混合溶媒など)に仕込み、これに、反応の進行を阻害しない適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、-20 deg C~10 deg C で、適当な酸塩化物(塩化ピパロイル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチルなど)を加え、生成した混合酸無水物に化合物(5)を加えて 0 deg C~溶媒の還流温度で、0.1~48 時間反応させることによって、化合物(6)を得ることができる。

方法 2:化合物(4)に適当なハロゲン化剤(例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リン、臭化チオニルなど)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールなどを用い、反応性中間体を得、この反応性中間体と化合物(5)とを反応させることによって化合物(6)を得ることができる。

次に、化合物(6)を、反応の進行を妨げない溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、適当な還元剤(例えば、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなど)を用いて、-78 deg C~溶媒の還流温度で、0.1~48 時間反応することによって、一般式(7)の化合物

of these option ) which does not advance reaction inhibition , under existing of suitable base (Such as for example triethylamine , pyridine , dimethylamino pyridine , diisopropyl ethylamine , potassium carbonate , potassium hydrogen carbonate , sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate ) which does not advance reaction inhibition , - with the reflux temperature of 78 deg C~solvent , by fact that 0.1 - 48 hours it reacts including suitable condensing agent (for example diethyl cyanophosphate , benzotriazole -1- yloxy -tris (dimethylamino ) [hosuhoniumuhekisafurorohosufeeto ] (Bopreagent ) , 1 -ethyl -3- ( 3 &apos; -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide (WSCI ) , 1 and 3 -dicyclohexyl carbodiimide such as (DCCD ) ) , compound (Below , compound (6) with you call ) of general formula (6) can be acquired.

Other than this method and it can acquire compound (6), with next 2 method .

method 1:compound (4), is inserted in suitable solvent (for example benzene , toluene , xylene , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl acetamide , dimethyl sulfoxide , N- methyl -2- pyrrolidone , methylene chloride , chloroform , ethylene dichloride , or such as mixed solvent of these option ) which does not advance reaction inhibition , in this, under existing of suitable base (Such as triethylamine , pyridine , dimethylamino pyridine , diisopropyl ethylamine , potassium carbonate , potassium hydrogen carbonate , sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate ) which does not advance reaction inhibition , - with 20 deg C~10deg C, with reflux temperature of 0 deg C~solvent , by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (6) can be acquired in mixed acid anhydride which is formed including suitable acid chloride (Such as pivaloyl chloride , chloro carbon dioxide isobutyl , ethyl chlorocarbonate ),including compound (5).

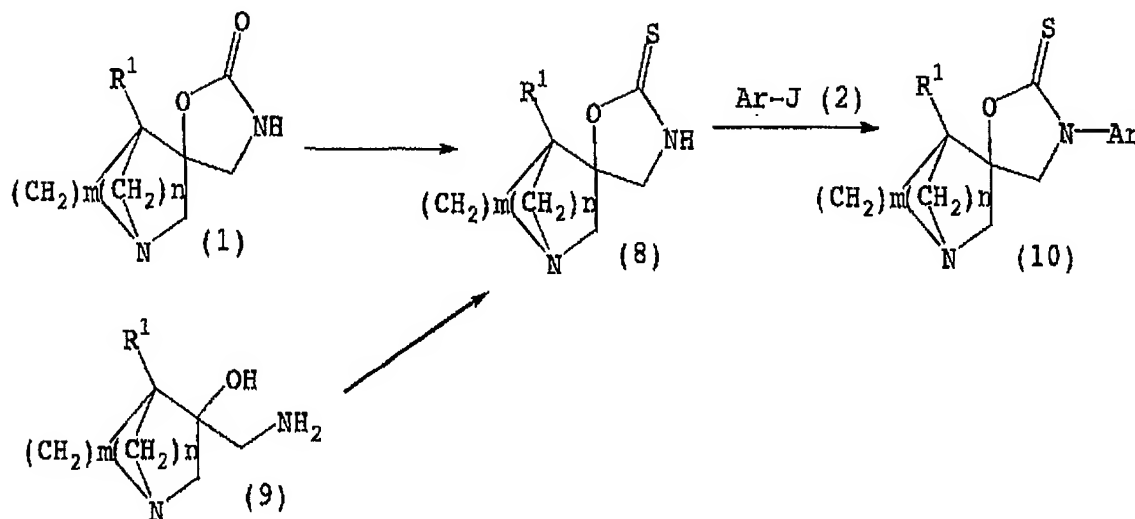
reactivity intermediate is obtained in method 2:compound (4) suitable halogenating agent (Such as for example phosphorous oxychloride , phosphorus pentachloride , thionyl chloride , phosphorous tribromide , phosphorus pentabromide , thionyl bromide ) , making use of 1 and 1 &apos; -carbonyl bis -1H-imidazole etc, this reactivity intermediate and compound (5) compound (6) can be acquired by fact that it reacts.

Next, - with reflux temperature of 78 deg C~solvent , by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (Below , compound (7) with you call ) of general formula (7) can be acquired compound (6), in solvent (for example tetrahydrofuran , dioxane , diethyl ether , diisopropyl ether jp11 , or such as mixed solvent of these option ) which does not obstruct advance of reaction, making use of suitable reductant (Such as for example borane , lithium aluminum hydride Niu \* and

(以下、化合物(7)ともいう)を得ることができる。

化合物(7)を反応の進行を妨げない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在または非存在下、適当なカルボニル化剤(1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール、ホスゲン、トリホスゲンなど)を加え、氷冷下~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、化合物(3)を得ることができる。

合成法 4: X=O, Y=S の化合物の合成法



(式中、n, m, R<sup>1</sup>, Ar および J は前記と同義である。)

化合物(1)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、二塩化エチレン、またはそれらの任意の混合溶媒など)中、有機合成化学上、一般的に使用される適当なチオン化剤(Lawesson 試薬など)を加え、室温~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、一般式(8)の化合物(以下、化合物(8)ともいう)を得ることができる。

isobutylaluminum hydride jp11 \* Niu \*).

With reflux temperature of under ice cooling ~solvent, by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (3) can be acquired compound (7) in suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl acetamide, dimethyl sulfoxide, N- methyl -2- pyrrolidone, methylene chloride, chloroform, ethylene dichloride, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, diisopropyl ether jp11, methanol, ethanol, isopropanol, propanol or such as mixed solvent of these option )which does not obstruct advance of reaction, under existing or the absence of suitable base (Such as for example triethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine, diisopropyl ethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide ) which does not advance reaction inhibition, including suitable carbonylation agent (Such as 1 and 1 ' - carbonyl bis -1H-imidazole, phosgene, tri phosgene ).

synthetic method of compound of synthetic method 4: X=O, Y=S

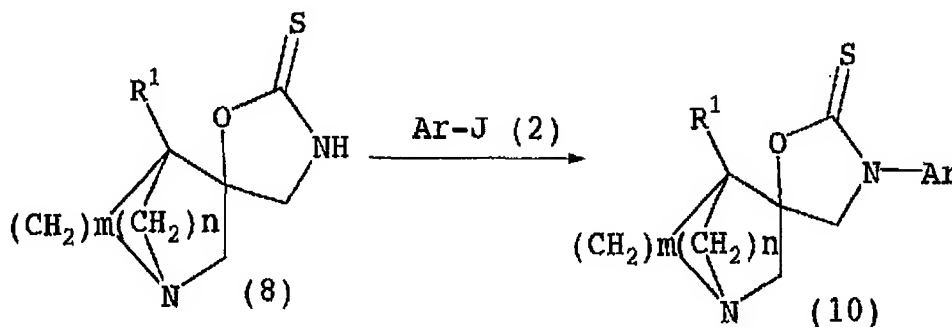
(In Formula, n, m, R<sup>1</sup>, Ar and J description above and aresynonymous. )

With reflux temperature of room temperature ~solvent, by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (Below, compound (8) with you call ) of General Formula (8) can be acquired compound (1), in suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, dichloromethane, chloroform, ethylene dichloride, or such as mixed solvent of those option ) which does not advance reaction inhibition and on the synthetic organic chemistry, including suitable thione conversion agent (Such as Lawessonreagent ) which is usedgenerally.

また、化合物(8)は、一般式(9)の化合物(以下、化合物(9)ともいう、 $n$  および  $m$  が共に 2 であり、かつ  $R^1$  が水素原子である化合物(9)は、米国特許第 5137895 号に開示されている)を、反応の進行を妨げない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在または非存在下、適当なチオカルボニル化剤(例えば、二硫化炭素、チオホスゲンなど)を加え、氷冷下~溶媒の還流温度で、0.1~48 時間反応させることによって得ることができる。

化合物(8)と化合物(2)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなど)および適当な一価の銅試薬(例えば、臭化第一銅、ヨウ化第一銅などの)存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、または無溶媒で、室温~溶媒の還流温度もしくは化合物(2)の沸点付近の温度で、0.1~48 時間反応させることによって、一般式(10)の化合物(以下、化合物(10)ともいう)を得ることができる。

合成法 5:  $X=O$ ,  $Y=S$  の化合物の合成法



In addition, with reflux temperature of under ice cooling ~solvent, it can acquire compound (8), even by fact that 0.1 - 48 hours it reacts compound (Below, compound (9) with you say,;  $n$  and  $m$  2 together, as for the compound (9) where at same time  $R^{<sup>1</sup>}$  is hydrogen atom, being disclosed in U.S. Patent 5137895 number, it is ) of the general formula (9), in suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl acetamide, dimethyl sulfoxide, N- methyl -2- pyrrolidone, methylene chloride, chloroform, ethylene dichloride, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, diisopropyl ether jp11, methanol, ethanol, isopropanol, propanol or such as mixed solvent of these option ) which does not obstruct advance of reaction, under existing or absence of suitable base (Such as for example triethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine, diisopropyl ethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide ) which does not advance reaction inhibition, including suitable thiocarbonyl conversion agent (Such as for example carbon disulfide, thio phosphene ).

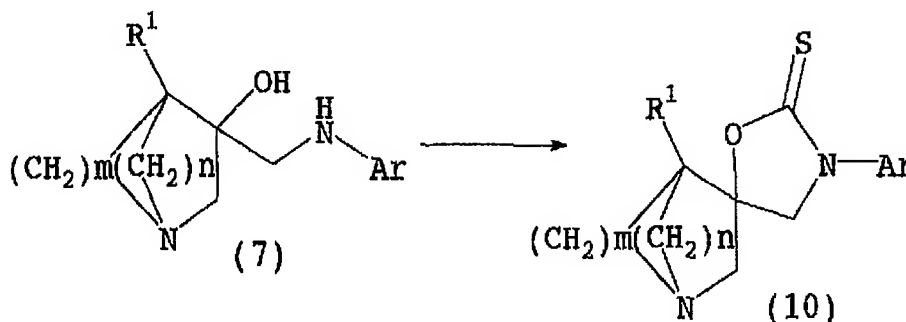
compound (8) with suitable base which on synthetic organic chemistry, can use compound (2), generally (Such as for example potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium acetate, potassium acetate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydride ) and under copper reagent (for example copper (I) bromide, copper (I) iodide or other ) existing of suitable monovalent, with in the suitable solvent (for example benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, N- methyl -2- pyrrolidone, or such as these mixed solvent ) which does not advance reaction inhibition, or solventless, with reflux temperature of room temperature ~solvent or temperature of boiling point vicinity of compound (2), by fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (Below, compound (10) with you call ) of General Formula (10) can be acquired.

synthetic method of compound of synthetic method 5:  $X=O$ ,  $Y=S$

(式中、n、m、R<sup>1</sup>、Ar および J は前記と同義である。)

化合物(8)と化合物(2)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ブチリチウムなど)の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、化合物(10)を得ることができる。

合成法 6: X=O、Y=S の化合物の合成法



(式中、n、m、R<sup>1</sup> および Ar は前記と同義である。)

化合物(7)を、反応の進行を妨げない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在または非存在下、適当なチオカルボニル化剤(二硫化炭素、チオホスゲンなど)を加え、氷冷下~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることにより、化合物(10)を得ることができる。

(In Formula, n, m, R<sup>1</sup> and Ar description above and aresynonymous. )

compound (8) with under existing of suitable base (Such as for example sodium methoxide , sodium ethoxide , potassium methoxide , potassium ethoxide , potassium tertiary butoxide , sodium , potassium , potassium carbonate , potassium hydrogen carbonate , sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate , sodium acetate , potassium acetate , sodium hydroxide , potassium hydroxide , sodium hydride , butyl lithium ) which on synthetic organic chemistry and can use compound (2), generally, in suitable solvent (for example benzene , toluene , xylene , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , N- methyl -2- pyrrolidone , or such as these mixed solvent ) which does not advance reaction inhibition , with reflux temperature of room temperature ~solvent , by factthat 0.1 - 48 hours it reacts, compound (10) can be acquired.

synthetic method of compound of synthetic method 6: X=O, Y=S

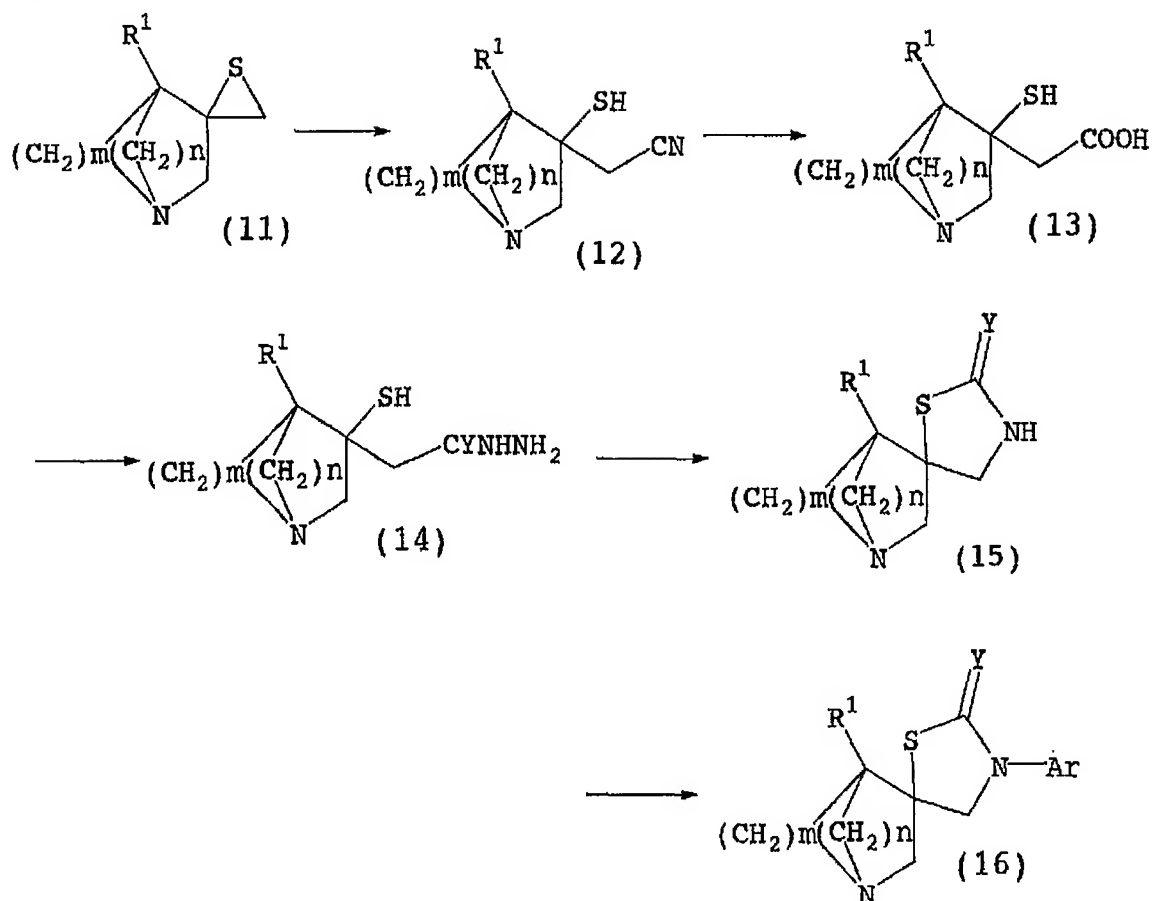
(In Formula, n, m, R<sup>1</sup> and Ar description above and aresynonymous. )

compound (7), in suitable solvent (for example benzene , toluene , xylene , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl acetamide , dimethyl sulfoxide , N- methyl -2- pyrrolidone , methylene chloride , chloroform , ethylene dichloride , tetrahydrofuran , dioxane , diethyl ether , diisopropyl ether , methanol , ethanol , isopropanol , propanol or such as mixed solvent of these option ) which does not obstruct advance of reaction, under existing or absence of suitable base (Such as for example triethylamine , pyridine , dimethylamino pyridine , diisopropyl ethylamine , potassium carbonate , potassium hydrogen carbonate , sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate , sodium hydroxide , potassium hydroxide ) which does not advance reaction inhibition , including suitable thiocarbonyl conversion agent (Such as carbon disulfide , thio phosgene ), with reflux temperature of under ice cooling ~solvent , compound (10) can be acquired by 0.1 - 48hours reacting.



合成法 7: X=S, Y=O もしくは S の化合物の合成方法

synthetic method of compound of synthetic method 7: X=S, Y=O or S



(式中、n、m、R<sup>1</sup>、Ar および Y は前記と同義である。)

一般式(11)の化合物(以下、化合物(11)ともいう、n および m が共に 2 であり、R<sup>1</sup> が水素原子である化合物(11)は、特開平 2-62883 号に開示されている)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはこれらの任意の混合溶媒)中、有機合成化学上、一般的に用いられるシアン化剤(例えば、シアン化ソーダ、シアン化カリウムなど)を用いて、0 deg C ~ 溶媒の還流温度で、0.1~48 時間反応させることによって、一般式(12)の化合物(以下、化合物(12)ともいう)を得ることができる。

また、化合物(12)は、トリメチルシリルシアニドおよび塩化アルミニウムの存在下、ジクロロメタン中、0 deg C ~ 溶媒の還流温度で、0.1~48 時間反応させることによって得ることができる。

(In Formula, n, m, R<sup>1</sup>, Ar and Y description above and aresynonymous. )

compound (Below, compound (11) with you say,; n and m 2 together, as for the compound (11) where R<sup>1</sup> is hydrogen atom, being disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 62883 number, it is ) of General Formula (11), in suitable solvent (for example methanol, ethanol, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, water or mixed solvent of these option ) which does not advance reaction inhibition and on synthetic organic chemistry, with reflux temperature of 0 deg C ~ solvent, by the fact that 0.1 - 48 hours it reacts, compound (Below, compound (12) with you call ) of General Formula (12) can be acquired making use of cyanide conversion agent (Such as for example cyanide conversion soda, potassium cyanide ) which is used generally.

In addition, under existing of trimethylsilyl cyanide and aluminum chloride and in the dichloromethane, with reflux temperature of 0 deg C ~ solvent, it can acquire compound (12), even by fact that 0.1 - 48 hours it reacts.

次に、化合物(12)を、有機合成化学上、一般的に使用されるニトリルの加水分解条件下(例えば、塩酸、硫酸、酢酸またはこれらの混合溶媒中、0 deg C~溶媒の還流温度で、0.1~48 時間反応させるなど)で反応を行うことによって、一般式(13)の化合物(以下、化合物(13)ともいう)を得ることができる。

化合物(13)を、有機合成化学上、一般的に使用されるヒドラジド化反応(例えば、アルコール-硫酸、アルコール-塩酸、アルコール-塩化チオニルなどを用いた有機合成化学上、公知の方法で、一旦エステルへと導き、該エステルを、アルコール中、ヒドラジンと反応させるか、または適当な縮合剤もしくは反応性中間体を経てヒドラジンと縮合させるなど)に付すことによって、一般式(14)の化合物(以下、化合物(14)ともいう)を得ることができる。

Y が O である化合物(14)が得られた場合、これに上記のチオン化試薬を用いて反応させることによって、Y が S である化合物(14)を得ることができる。

化合物(14)を、有機合成化学上、一般的に使用されるクルチウス転移反応条件下(例えば、酸性水溶液中で亜硝酸ソーダと反応させるなど)で反応させることによって、一般式(15)の化合物(以下、化合物(15)ともいう)を得ることができる。

化合物(15)を、上記合成法 1 もしくは合成法 2 に記載の方法を用いて反応させることによって、一般式(16)の化合物(以下、化合物(16)ともいう)を得ることができる。

合成法 8: X=O、Y=O の化合物の合成法

Next, compound (12), on synthetic organic chemistry, by fact that with (for example hydrochloric acid, sulfuric acid, acetic acid or in mixed solvent of these, with reflux temperature of 0 deg C~solvent, 0.1 -48 hours it reacts such as ) under hydrolysis condition of nitrile which is used generally it reacts, compound (Below, compound (13) with you call ) of General Formula (13) can be acquired.

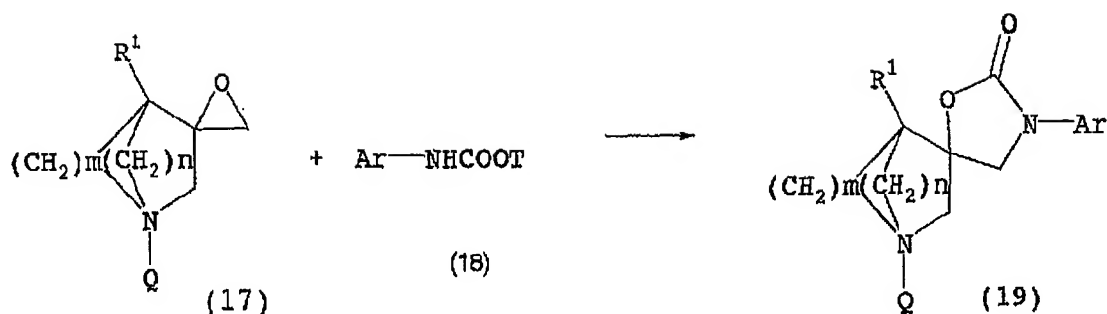
compound (13), on synthetic organic chemistry, it attaches on hydrazide conversion reaction (On synthetic organic chemistry which uses for example alcohol -sulfuric acid, alcohol -hydrochloric acid, alcohol -thionyl chloride etc, with known method, it leads to with ester once, in alcohol, reacts said ester, with hydrazine, or passes by suitable condensing agent or reactivity intermediate and hydrazine condenses such as ) which is used generally and with thing, can acquire compound (Below, compound (14) with you call ) of General Formula (14).

When compound (14) where Y is O acquires, by fact that it reacts to this making use of above-mentioned thione conversion reagent, compound (14) where Y is S can be acquired.

compound (14), by fact that it reacts with (It reacts with sodium nitrite in for example acidic water solution such as ) on synthetic organic chemistry and under Curtius rearrangement condition which is used generally, compound (Below, compound (15) with you call ) of General Formula (15) can be acquired.

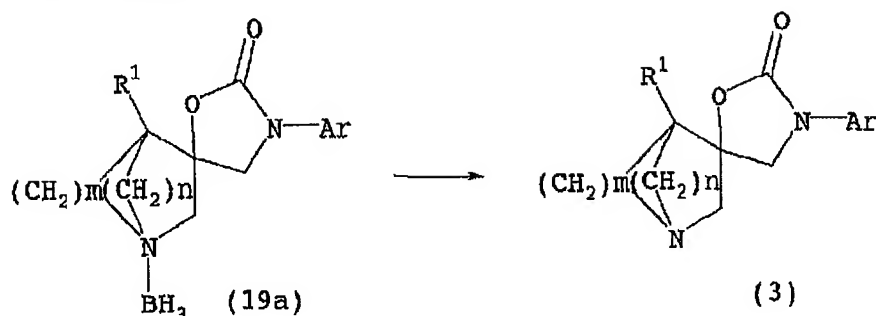
By fact that it reacts compound (15), making use of the above-mentioned synthetic method 1 or method which is stated in synthetic method 2, the compound (Below, compound (16) with you call ) of General Formula (16) can be acquired.

synthetic method of compound of synthetic method 8: X=O, Y=O



(式(19)は、下式(19a)および(3)からなる)

Q=BH<sub>3</sub>の場合



(式中、n、m、R<sup>1</sup> および Ar は前記と同義であり、T は直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキル基を示し、Q は存在しないか、またはボラン(BH<sub>3</sub>)を示す。)

Tにおける直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチルなどが挙げられ、特にメチル、エチルが好ましい。

一般式(19)の化合物(以下、化合物(19)ともいう；一般式(19)中、Q が存在しない場合が、上記化合物(3)に対応する)は、一般式(17)の化合物(以下、化合物(17)ともいう)を一般式(18)の化合物(以下、化合物(18)ともいう)と反応させることによって製造することができる。

化合物(17)(n および m が共に 2 であり、かつ R<sup>1</sup> が水素原子である化合物(17)は、特開平 08-134067 号に開示されている)と化合物(18)を、有機合成化学上、一般的に用いられるアミン(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジンなど)または有機合成化学上、一般的に用いられる 4 級アンモニウム塩(例えば、塩化テトラメチルアンモニウム

(In Formula, as for n, m, R<sup>1</sup> and Ar description above and being synonymous, as for T it shows alkyl group of carbon number 1~4 of straight chain or branched chain, Q does not exist, or shows borane (BH<sub>3</sub>)).

As for alkyl group of carbon number 1~4 of straight chain or branched chain in T, you can list for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl etc, especially methyl, ethyl is desirable.

compound (Below, compound (19) with you say,; in General Formula (19), when Q does not exist, it corresponds to above-mentioned compound (3) ) of General Formula (19) compound of General Formula (18) (Below, compound (18) with you call ) with can produce compound (Below, compound (17) with you call ) of General Formula (17) by fact that it reacts.

compound (17) (n and m 2 together, as for compound (17) where at same time the R<sup>1</sup> is hydrogen atom, being disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 08-134067 number, it is ) with amine which on synthetic organic chemistry, can use compound (18), generally (Such as for example triethylamine, diisopropyl ethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine ) or on synthetic organic chemistry and under existing of quaternary ammonium salt

ム、フッ化テトラメチルアンモニウム、臭化テトラメチルアンモニウム、ヨウ化テトラメチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、フッ化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、ヨウ化ベンジルトリメチルアンモニウムなどの存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、または無溶媒で、室温~溶媒の還流温度(無溶媒の場合には、室温~200 deg C)で、0.1~24 時間反応させることによって、化合物(以下、化合物(3)ともいう)を得ることができる。

さらに、上記反応において、Q がボランである化合物(17)を用いることにより、Q がボランである化合物(19)(上記式(19a)で表される化合物;以下、化合物(19a)という)が得られるが、これを脱ボラン反応に付すことにより、化合物(3)を得ることができる。

化合物(19a)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、水、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸など)の存在下、室温~溶媒の還流温度で、0.1~24 時間反応させることによって、化合物(3)を得ることができる。

このようにして得られる本発明のスピロ環式化合物は、再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。

得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。

個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。

(for example tetramethyl ammonium chloride \* Niu \*, tetramethylammonium fluoride \*\* Niu \* and tetramethylammonium bromide \* Niu \*, iodide [tetramethylammonium], tetrabutyl ammonium chloride \* Niu \*, tetrabutylammonium fluoride \*\* Niu \*, tetrabutylammonium bromide \* Niu \* and tetrabutyl ammonium iodide \*\* Niu \*, benzyl trimethyl ammonium chloride jp11 ammonium , fluoride [benzyltrimethylammonium], such as benzyltrimethylammonium bromide jp11 ammonium , benzyl iodide trimethyl ammonium )which is used generally, with in, or solventless suitable solvent (Such as for example methanol , ethanol , propanol , tetrahydrofuran , 1, 4-dioxane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , benzene , toluene , xylene , water or mixed solvent of these option ) which doesnot advance reaction inhibition , with reflux temperature (In case of solventless , room temperature ~200deg C ) of room temperature ~solvent , by thefact that 0.1 - 24 hours it reacts, compound (Below, compound (3) with you call ) can be acquired.

Furthermore, compound (19) (Below compound ; which is displayed with above Formula (19 a ), compound (19 a )with you call ) where Q by using compound (17)where Q is borane at time of above-mentioned reacting,is borane is acquired, but this it attaches on deviation from borane reaction and compound (3) can be acquired due to especially.

compound (19 a ), in suitable solvent (Such as for example methanol , ethanol , propanol , tetrahydrofuran , 1, 4-dioxane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , acetone , water , or mixed solvent of these option ) which does not advance reaction the inhibition , on synthetic organic chemistry and under existing of suitable acid (for example hydrochloric acid , hydrobromic acid , \* such as Shun and nitric acid , trifluoro vinegar Shun ) which is usedgenerally, with reflux temperature of room temperature ~solvent , by fact that 0.1 - 24hours it reacts, compound (3) can be acquired.

spiro cyclic compound of this invention which is acquired this way isolation and purification ispossible with recrystallization method , column chromatography or other conventional method .

When product which is acquired is racemate , due to division recrystallization of salt of for example optically active acid , or optically active support can be divided into the desired optical isomer by passing through column which is filled.

It can separate individual diastereomer with fractional crystallization , chromatography or other means .

これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。

また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物をそのままあるいは製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など)の形態で、経口的または非経口的に投与することができる。

医薬組成物は、通常の方法に従って製剤化することができる。

本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。

注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。

使用することのできるベヒクルまたは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。

さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。

このため、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然、合成または半合成の脂肪性油または脂肪酸、天然、合成または半合成の、モノ、ジまたはトリグリセリド類も包含される。

直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤(例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなど)を混合して製造することができる。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。

そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、コーンスターチ、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、ア

These are acquired by also fact that optically active starting material compound etc is used.

In addition, it can isolate configurational isomer with recrystallization method, column chromatography etc.

When optical isomer of spiro cyclic compound, of this invention or acceptable salt on pharmaceutical ituses, as pharmaceutical acceptable support on formulation (Such as vehicle, binder, disintegrating agent, flavoring, corrective, emulsifier, diluent, solubilizer) with mixing the compound of this invention, that way or with form of formulation (Such as tablets, pill agent, capsules, granule, powder, syrup, emulsion agent, elixir, suspension agent, solution agent, injectable, drip or suppository), it can prescribe pharmaceutical composition which is acquired to oral or parenteral.

pharmaceutical composition, following to conventional method, formulating is possible.

In this specification, parenteral is something which includes subcutaneous injection, intravenous injection, intramuscular injection, intraperitoneal injection or drip method etc.

It can manufacture injectable preparation, for example sterile water for injection characteristic suspension or oily suspension, with method which is known with this said field making use of suitable dispersing agent or moisture conversion agent and suspending agent.

Water, Ringer's solution, isotonic salt liquid etc which can use it is listed vehicle or as solvent as is permitted.

Furthermore, you can use also nonvolatile oil of sterile usually solvent or as slurring solvent.

Because of this, be able to use every nonvolatile oil and aliphatic acid, also lipid oil of natural, synthetic or semisynthetic or, mono, di or tri glyceride of aliphatic acid, natural, synthetic or semisynthetic is included.

Mixing drug and suitable nonstimulus characteristic assistant shape agent (With ambient temperature such as for example cocoa butter and polyethylene glycolated it is a solid, but with temperature of bowel with liquid, it melts with intrarectal, discharge drug such as those which), it can produce suppository for rectal administration.

As solid dosage form for oral dosage, powder, granule, tablets, pill agent, capsules or other you can list those which were inscribed.

In kind of drug form, additive, for example sucrose, lactose, cellulose sugar, corn starch, manitol, maltitol, dextran, starch of at least one, polymer of agar, alginate, chitins, chitosans, pectin, tragacanth gum, gum

ルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。

そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物(例えば、不活性希釈剤、マグネシウムステアレート、タルクなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤など)含むことができる。

錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。

経口投与用の液剤としては、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

一般式(I)の化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作用もしくは $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作用作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬、さらには禁煙薬として有効である。

投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらまたはその他の要因を考慮して決められる。

本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与されることが望ましい。

#### 実施例

arabic , gelatin , collagen and casein , albumin , synthetic or semisynthetic orit can mix active ingredient compound with glyceride .

As for any kind of drug form things, in addition, as though conventional ,further additive (for example inert diluent , magnesium stearate , talc or other lubricant , paraben and [sorubin ] or other preservative , ascorbic acid , ;al such as -tocopherol , cysteine or other antioxidant , disintegrating agent , binder , thickener , buffer , sweetening agent , flavor imparting agent , per fume agent ) it is possible to include.

tablets and pill agent can also be produced furthermore [enterikkukootingu ].

As liquid for oral dosage , you can list acceptable emulsion agent , syrup , elixir , suspension agent , solution agent etc as pharmaceutical ,as for those with this said field you are possible to include inert diluent , for example water which general/universal popular use you can be.

optical isomer of compound , of General Formula ( I ) or acceptable salt on pharmaceutical hasfor strong ;al 7 nicotine receiver work operation or one for;al 7 nicotine receiver portion workoperation, Alzeheimer&apos;s disease , cognitive dysfunction , note defect disorder , anxiety , depression , schizophrenia , epilepsy , pain , [tourette ] syndrome , Parkinson person illness, treatment drug or the preventitive , of neurodegenerative disease to which Huntington&apos;s disease or other treatment drug or preventitive , choline characteristic neurotransmission has caused abnormality furthermore it is effective as prohibited smoke medicine.

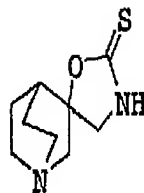
dose is decided those or considering other factor age , body weight , general health state , gender , meal , dosage time, according to extent of disease condition whichdoes therapy that time of combination and patient of administration method , excretion velocity , drug .

As for optical isomer of the compound of this invention , or acceptable salt on pharmaceutical , it can usesafely with low toxicity , as for dose of 1 day , approximately0.01 - 50 mg/person /day , preferably 0.01~20mg/person /day is prescribed by subcutaneous , intravenous , intramuscular or intrarectal , to for example parenteral different with such as state of patient and types , administration route of body weight , compound , inaddition approximately 0.01 - 150 mg/person /day , preferably 0.1 ~100mg/person /day it is desirable in oral to be prescribed.

Working Example (s )

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 原料合成例 1(化合物(8))



米国特許第 5137895 号に記載の方法を用いて、3-シアノ-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを水素化リチウムアルミニウムと反応させることにより、3-アミノメチル-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンと 3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンとの 3:2 の混合物 10g を得た。

該混合物 10g をエタノール 150mL に溶解させ、炭酸カリウム 7.3g および二硫化炭素 4.8mL を加えて 2 時間加熱還流した。

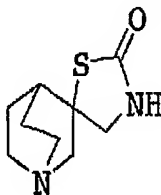
反応終了後、反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムおよびメタノール混液で 2 回抽出し、炭酸カリウムで乾燥させ、濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=4:1 流出分を濃縮して得られた結晶をメタノールを用いて再結晶を行い、スピロ[[1]アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン[2]チオン]4.2g を得た。

融点 255-257 deg C/分解。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.37-1.58(3H, m), 1.74-1.84(1H,m), 1.95-1.98(1H,m), 2.50-2.78(4H,m), 2.94(2H,brs), 3.50(1H,d,J=10Hz), 3.76(1H,d,J=10Hz), 9.81(1H,brs)。

#### 原料合成例 2(化合物(15))



Below, this invention is explained in detail with starting material synthesis example, Working Example, formulation example and Working Example, but this invention is not something which is limited with these.

#### compound (8) starting material synthesis Example 1

3-aminomethyl-3-hydroxy-1-azabicyclo 3: blend 10g of 2 of [2.2 . 2] octane and 3 -hydroxy -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane was acquired by reacting with lithium aluminum hydride Niu \* making use of method which is stated in U.S. Patent 5137895 number, 3 -cyano -3- hydroxy -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane .

Melting said blend 10g in ethanol 150ml , 2 hours heating and refluxing it did including potassium carbonate 7.3g and carbon disulfide 4.8ml .

After reaction termination , it concentrated reaction mixture , in residue twice it extracted with chloroform and methanol mixed solution including saturated aqueous potassium carbonate solution liquid , dried with potassium carbonate , concentrated.

residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatografii] , concentrated chloroform :methanol =4 : 1 outflow amount and it did recrystallization crystal which is acquired making use of methanol , spiro [[1] azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine [2] thione ] acquired 4.2 g.

melting point 255-257deg C per minute solution.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ; δ: 1.37 - 1.58 (3 H, m ) , 1.74 - 1.84 (1 H, m ) , 1.95 - 1.98 (1 H, m ) , 2.50 - 2.78 (4 H, m ) , 2.94 (2 H, brs ) , 3.50 (1 H, d, J=10Hz ) , 3.76 (1 H, d, J=10Hz ) , 9.81 (1 H, brs ) .

#### compound (15) starting material synthesis Example 2

特開平 2-62883 号に記載のスピロ[[1]アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-チラン]およびトリメチルシリルシアニドを塩化メチレンに溶解させ、塩化アルミニウムを加えて加熱還流する。

反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、炭酸カリウムで乾燥する。

これを濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-シアノメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-チオールを得る。

この化合物をメタノールに溶解し、氷冷下で塩酸ガスを吹き込む。

反応終了後、これを濃縮し、3-メトキシカルボニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-チオールを得る。

この化合物をメタノールに溶解し、抱水ヒドラジンを加えて加熱還流する。

反応終了後、これを濃縮し、(3-チオヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセトヒドラジドを得る。

この化合物を塩酸水に溶解させ、亜硝酸ソーダを加えて加熱する。

反応終了後、室温まで冷却して炭酸カリウムを加えて液性をアルカリ性に調整し、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。

炭酸カリウムで乾燥し、濃縮し、スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

原料合成例 3(化合物(15))



(3-チオヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセトヒドラジドをトルエンに溶解させ、Lawesson 試薬を加えて加熱還流する。

反応終了後、これを濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(3-チオヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)チオアセトヒドラジドを得る。

Melting spiro which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 62883 number [[1] azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2' -thiirane ] and trimethylsilyl cyanide in methylene chloride , heating and refluxing it does including aluminum chloride .

After reaction termination , it pours reaction mixture into aqueous potassium carbonate solution , extracts with the chloroform , dries with potassium carbonate .

It concentrates this, residue which is acquired it attaches on the[shirikagerukaramukuomatogurafii ], 3 -cyanomethyl -1- azabicyclo obtains [2.2 . 2] octane -3- thiol .

this compound is melted in methanol , hydrochloric acid gas is blown with under ice cooling .

After reaction termination , this is concentrated, 3 -methoxycarbonyl methyl -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane -3- thiol isobtained.

It melts this compound in methanol , heating and refluxing it does including the hydrazine hydrate .

After reaction termination , this is concentrated, (3 -thio hydroxy -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane -3- yl ) aceto hydrazide is obtained.

Melting this compound in hydrochloric acid , it heats including sodium nitrite .

After reaction termination , cooling to room temperature , you adjust liquid alkalinity including potassium carbonate , extract with chloroform -methanol mixed solution .

It dries with potassium carbonate , concentrates, obtains spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -thiazolidine -2' -on ] .

compound (15)starting material synthesis example 3

Melting (3 -thio hydroxy -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane -3- yl ) aceto hydrazide in toluene , heating and refluxing it does including the Lawessonreagent .

After reaction termination , it concentrates this, residue which is acquired itattaches on [shirikagerukaramukuomatogurafii ], obtains (3 -thio hydroxy -1- azabicyclo [2.2 . 2] octane -3- yl ) thio aceto hydrazide .

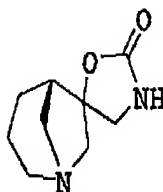


この化合物を塩酸水に溶解させ、亜硝酸ソーダを加えて加熱する。

反応終了後、室温まで冷却して炭酸カリウムを加えて液性をアルカリ性に調整し、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。

炭酸カリウムで乾燥して濃縮し、スピロ[[1]アザビスクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン[2]チオン]を得る。

原料合成例 4(化合物(1))



ジイソプロピルアミン 8.26ml をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、-78 deg C で n-ブチルリチウム (1.59M, 48ml) を滴下した。

30 分間 0 deg C で攪拌し、-78 deg C まで冷却した。

反応液に酢酸第 3 級ブチル 7.2ml を滴下し、-78 deg C で 30 分間攪拌した。

反応液に(5S)-1-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-6-オン 7.4g のテトラヒドロフラン溶液 30ml を滴下し、そのまま室温まで上昇させた。

反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(5S)-2-(6-ヒドロキシ-1-アザビスクロ[3.2.1]オクト-6-イル)酢酸第 3 級ブチルエステルを固体として定量的に得た。

この化合物をメタノール 100ml に溶解し、氷冷下で濃硫酸 10ml を滴下した。

室温で一晩攪拌し、濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水に注ぎ込んだ。

クロロホルムで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(5S)-2-(6-ヒドロキシ-1-アザビスクロ[3.2.1]オクト-6-イル)酢酸メチルエステルを固体として定量的に得た。

この化合物をメタノール 200ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 50ml を加えて 3 時間加熱還流した。

反応終了後、濃縮して得られた残渣にトルエン

Melting this compound in hydrochloric acid, it heats including sodium nitrite.

After reaction termination, cooling to room temperature, you adjust liquid alkalinity including potassium carbonate, extract with chloroform-methanol mixed solution.

Drying with potassium carbonate, it concentrates, obtains spiro [[1] azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -thiazolidine [2] thione ].

compound (1) starting material synthesis example 4

diisopropyl amine 8.26ml was melted in tetrahydrofuran 50ml, - n- butyl lithium (1.59 M, 48ml ) was dripped with 78 deg C.

It agitated with 30 min 0deg C, - cooled to 78 deg C.

It dripped acetic acid tertiary butyl 7.2ml to reaction mixture, - 30 min agitated with 78 deg C.

(5 S ) - 1 -azabicyclo it dripped tetrahydrofuran solution 30ml of [3.2 . 1] octane -6-on 7.4g to reaction mixture, rosethat way to room temperature.

After reaction termination, you poured reaction mixture to ice water, extracted with the ethylacetate.

It dried organic layer with magnesium sulfate, concentrated, it acquired in the quantitative (5 S ) - 2 - with (6 -hydroxy -1- azabicyclo [3.2 . 1] octo -6-yl ) acetic acid tertiary butyl ester as solid.

this compound was melted in methanol 100ml, concentrated sulfuric acid 10ml was dripped with the under ice cooling.

overnight it agitated with room temperature, concentrated and it melted the residue which is acquired in chloroform, poured into aqueous potassium carbonate.

Extracting with chloroform, it dried organic layer with magnesium sulfate, concentrated, it acquired in quantitative (5 S ) - 2 - with (6 -hydroxy -1- azabicyclo [3.2 . 1] octo -6-yl ) methyl acetate ester as solid.

It melted this compound in methanol 200ml, 3 hours heating and refluxing it did including hydrazine monohydrate 50ml.

After reaction termination, concentrating, it equipped Dean

50mlを加えてディーンスタークを装備し、過剰のヒドラジンを除いた。

濃縮して(5S)-2-(6-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[3.2.1]オクト-6-イル)酢酸ヒドラジドを固体として定量的に得た。

この化合物を水 50ml に溶解し、濃塩酸 11.5ml を加えた。

氷冷下で亜硝酸ナトリウム 4.34g の水溶液 20ml を滴下した後、70 deg C で 3 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応液を氷冷し、炭酸カリウムを加えて液性を塩基性とした。

クロロホルムで抽出して有機層を炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィー(NH シリカゲル、DM-102 0、富士シリシア化学)に付した。

クロロホルム:メタノール 30:1 流出分を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を淡黄色結晶として 6.2g 得た。

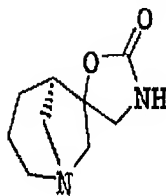
このうち 0.3g をエタノール 2ml に溶解し、30%塩酸-エタノールを加えて析出した結晶を濾取し、(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を白色結晶として 0.2g 得た。

(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.60-1.72(3H, m), 1.92-2.08(1H,m), 2.48-2.51(1H,m), 3.24-3.38(4H,m), 3.55-3.72(4H,m), 7.84(1H,s), 11.37(1H,s).

原料合成例 5(化合物(1))



(5R)-1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オン 10.9g を原料として原料合成例 4 と同様に反応を行い、(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-

Stark in residue which it acquires including toluene 50ml , excluded hydrazine of the excess .

Concentrating, it acquired in quantitative (5 S ) - 2 - with (6 -hydroxy -1- azabicyclo [3.2 . 1] octo -6-yl ) acetic acid hydrazide as solid .

this compound was melted in water 50 ml , concentrated hydrochloric acid 11.5ml was added.

After dripping aqueous solution 20ml of sodium nitrite 4.34g with under ice cooling , 3 hours heat and stir it didwith 70 deg C.

After reaction termination , reaction mixture was done ice cooling , liquid wasdesignated as basic including potassium carbonate .

Extracting with chloroform , it dried organic layer with potassium carbonate ,concentrated and residue which is acquired it attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (NHsilica gel , DM -1020, Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500 ) ).

Concentrating chloroform :methanol 30:1 outflow amount, it filtered crystal which wasprecipitated including diisopropyl ether jp11 in residue which it acquires, 6.2 g it acquired (5 S ) -spiro with [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] as pale yellow crystal .

It melted 0.3 g inside this in ethanol 2ml , it filtered the crystal which was precipitated including 30% hydrochloric acid -ethanol 0.2 g it acquired(5 S ) -spiro with [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate as white crystal .

(5 S ) -spiro data : of [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ;de: 1.60 - 1.72 (3 H, m ) , 1.92 - 2.08 (1 H, m ) , 2.48 - 2.51 (1 H, m ) , 3.24 -3.38 (4 H, m ) , 3.55 - 3.72 (4 H, m ) , 7.84 (1 H, s ) , 11.37 (1 H, s ) .

compound (1)starting material synthesis Example 5

It reacted in same way as starting material synthesis example 4 (5 R ) - 1 -azabicyclo with the[3.2 . 1] octane -6-on 10.9g as starting material , 6.7 g it acquired (5 R ) -spiro with [1

6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を淡黄色結晶として6.7g得た。

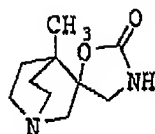
このうち0.3gをエタノール2mlに溶解し、30%塩酸-エタノールを加えて析出した結晶を濾取し、(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を白色結晶として0.2g得た。

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.60-1.72(3H, m), 1.92-2.08(1H,m), 2.48-2.51(1H,m), 3.24-3.38(4H,m), 3.55-3.72(4H,m), 7.84(1H,s), 11.37(1H,s).

原料合成例 6(化合物(1))



4-メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン 19gを原料として原料合成例4と同様に反応を行い、4-メチル-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を淡黄色結晶として3.0g得た。

このうち0.3gをエタノール2mlに溶解し、30%塩酸-エタノールを加えて析出した結晶を濾取し、4-メチル-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を白色結晶として0.2g得た。

4-メチル-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(3H,s), 1.52-1.82(4H,m), 3.08-3.47(8H,m), 4.36(1H,d,J=8Hz), 11.00(1H,brs).

#### 実施例 1

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.0g、2-ブロモナフタレン 2.6g、ヨウ化第一銅 0.1g および炭酸カリウム 0.69gの混合物を130 deg Cで加熱攪拌した。

反応終了後、反応混合物をクロロホルムに懸濁させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。

クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮して得られた結晶をエタノール-イソプロピルエーテルを用いて再結晶し、3'-(2-ナフチル)スピロ[1-

-azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] as pale yellow crystal .

It melted 0.3 g inside this in ethanol 2ml , it filtered the crystal which was precipitated including 30% hydrochloric acid -ethanol 0.2 g it acquired(5 R ) -spiro with [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate as white crystal .

(5 R ) -spiro data : of [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO

-d<sub>6</sub> ) ; δ: 1.60 - 1.72 ( 3 H, m ), 1.92 - 2.08 ( 1 H, m ), 2.48 - 2.51 ( 1 H, m ), 3.24 - 3.38 ( 4 H, m ), 3.55 - 3.72 ( 4 H, m ), 7.84 ( 1 H, s ), 11.37 ( 1 H, s ).

compound (1) starting material synthesis example 6

It reacted in same way as starting material synthesis example 4 4 -methyl -1- azabicyclo with [2.2 . 2] octane -3- on 19g as starting material , 3.0 g it acquired 4 -methyl -spiro with [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] as the pale yellow crystal .

It melted 0.3 g inside this in ethanol 2ml , it filtered the crystal which was precipitated including 30% hydrochloric acid -ethanol 0.2 g it acquired 4 -methyl -spiro with [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate as white crystal .

4 -methyl -spiro data : of [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) :

0.86 ( 3 H, s ), 1.52 - 1.82 ( 4 H, m ), 3.08 - 3.47 ( 8 H, m ), 4.36 ( 1 H, d, J=8Hz ), 11.00 ( 1 H, brs ).

#### Working Example 1

spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 1.0 g, 2- bromonaphthalene 2.6g, copper ( I ) iodide 0.1 g and blend of potassium carbonate 0.69g heating and stirring were done with 130 deg C.

After reaction termination , suspension designating reaction mixture as chloroform , it attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii ] .

Concentrating chloroform :methanol =10:1 outflow amount, recrystallization it did crystal which it acquires making use of ethanol -isopropyl ether , 3 &apos; - ( 2 -naphthyl ) spiro [1

アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/2 水和物 0.21g を得た。

融点 173-175 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51-1.90(3H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.76-3.08(4H,m), 3.04(1H,d,J=15Hz), 3.39(1H,d,J=15Hz), 3.92(1H,d,J=9Hz), 4.23(1H,d,J=9Hz), 7.43-7.51(2H,m), 7.70(1H,d,J=2Hz), 7.78-7.87(3H,m), 7.99(1H,dd,J=2Hz, 9Hz).

#### 実施例 2

WO96/06098 号に記載の(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.0g と 2-ブロモナフタレン 2.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.2g を得た。

融点 193-195 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51-1.90(3H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.76-3.08(4H,m), 3.04(1H,d,J=15Hz), 3.39(1H,d,J=15Hz), 3.92(1H,d,J=9Hz), 4.23(1H,d,J=9Hz), 7.43-7.51(2H,m), 7.70(1H,d,J=2Hz), 7.78-7.87(3H,m), 7.99(1H,dd,J=2Hz, 9Hz).

#### 実施例 3

WO96/06098 号に記載の(+)-(R)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.9g と 2-ブロモナフタレン 2.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(S)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.75g を得た。

融点 193-194 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51-1.90(3H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.76-3.08(4H,m), 3.04(1H,d,J=15Hz), 3.39(1H,d,J=15Hz), 3.92(1H,d,J=9Hz), 4.23(1H,d,J=9Hz), 7.43-7.51(2H,m), 7.70(1H,d,J=2Hz), 7.78-7.87(3H,m), 7.99(1H,dd,J=2Hz, 9Hz).

#### 実施例 4

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.0g と 2-ブロモベンゾ[b]チオフェン 2.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

-azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1/dihydrate 0.21g.

melting point 173-175deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de: 1.51 - 1.90 (3 H, m ), 2.10 - 2.25 (2 H, m ), 2.76 - 3.08 (4 H, m ), 3.04 (1 H, d, J=15Hz ),3.39 (1 H, d, J=15Hz ), 3.92 (1 H, d, J=9Hz ), 4.23 (1 H, d, J=9Hz ), 7.43 - 7.51 (2 H, m ), 7.70 (1 H, d, J=2Hz ), 7.78 - 7.87 (3 H, m ),7.99 (1 H, dd, J=2Hz , 9Hz ).

#### Working Example 2

In WO 96/06098 number it reacted with method which is similar to the Working Example 1, it stated (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 1.0 g and making use of 2-bromonaphthalene 2.6g (R) - 3 &apos; - (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1.2 g.

melting point 193-195deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de: 1.51 - 1.90 (3 H, m ), 2.10 - 2.25 (2 H, m ), 2.76 - 3.08 (4 H, m ), 3.04 (1 H, d, J=15Hz ),3.39 (1 H, d, J=15Hz ), 3.92 (1 H, d, J=9Hz ), 4.23 (1 H, d, J=9Hz ), 7.43 - 7.51 (2 H, m ), 7.70 (1 H, d, J=2Hz ), 7.78 - 7.87 (3 H, m ),7.99 (1 H, dd, J=2Hz , 9Hz ).

#### Working Example 3

In WO 96/06098 number it reacted with method which is similar to the Working Example 1, it stated (+) - (R) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.9 g and making use of 2-bromonaphthalene 2.6g (S) - 3 &apos; - (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 0.75 g.

melting point 193-194deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de: 1.51 - 1.90 (3 H, m ), 2.10 - 2.25 (2 H, m ), 2.76 - 3.08 (4 H, m ), 3.04 (1 H, d, J=15Hz ),3.39 (1 H, d, J=15Hz ), 3.92 (1 H, d, J=9Hz ), 4.23 (1 H, d, J=9Hz ), 7.43 - 7.51 (2 H, m ), 7.70 (1 H, d, J=2Hz ), 7.78 - 7.87 (3 H, m ),7.99 (1 H, dd, J=2Hz , 9Hz ).

#### Working Example 4

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 1.0 g and 2-bromo benzo making use of [b ] thiophene 2.6g (R) -acquired free base of 3 &apos; - (benzo [b ] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を得た。

(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.85-2.10(4H, m), 3.19-3.23(3H,m), 3.24-3.40(2H,m), 3.68(2 H,dd,J=15Hz,22Hz), 4.19(1H,d,J=10Hz), 4.40(1 H,d,J=10Hz), 6.81(1H,s), 7.25(1H,t,J=7Hz), 7.34(1H,t,J=7Hz), 7.71(1H,d,J=8Hz), 7.87(1H,d,J=8Hz), 10.64(1H,brs)

#### 実施例 5

(-)-(R)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.9g と 2-ブロモベンゾ[b]チオフェン 2.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(S)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(S)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を得た。

(S)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.85-2.10(4H, m), 3.19-3.23(3H,m), 3.24-3.40(2H,m), 3.68(2 H,dd,J=15Hz,22Hz), 4.19(1H,d,J=10Hz), 4.40(1 H,d,J=10Hz), 6.81(1H,s), 7.25(1H,t,J=7Hz), 7.34(1H,t,J=7Hz), 7.71(1H,d,J=8Hz), 7.87(1H,d,J=8Hz), 10.64(1H,brs)

#### 実施例 6

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.6g と 1-ブロモナフタレン 1.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.26g を得た。

融点 190-191 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:1.55-1.62(2H,m),

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid-dioxane solution, (R) - acquired 3'-(benzo [b] thiophene -2-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate .

(R) - data : of 3'-(benzo [b] thiophene -2-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.85 - 2.10 (4 H, m), 3.19 - 3.23 (3 H, m), 3.24 - 3.40 (2 H, m), 3.68 (2 H, dd, J=15Hz, 22Hz), 4.19 (1 H, d, J=10Hz), 4.40 (1 H, d, J=10Hz), 6.81 (1 H, s), 7.25 (1 H, t, J=7Hz), 7.34 (1 H, t, J=7Hz), 7.71 (1 H, d, J=8Hz), 7.87 (1 H, d, J=8Hz), 10.64(1 H, brs)

#### Working Example 5

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (R) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] 0.9 g and 2 -bromo benzo making use of [b] thiophene 2.7g (S) -acquired free base of 3'-(benzo [b] thiophene -2-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] .

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid-dioxane solution, (S) - acquired 3'-(benzo [b] thiophene -2-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate .

(S) - data : of 3'-(benzo [b] thiophene -2-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.85 - 2.10 (4 H, m), 3.19 - 3.23 (3 H, m), 3.24 - 3.40 (2 H, m), 3.68 (2 H, dd, J=15Hz, 22Hz), 4.19 (1 H, d, J=10Hz), 4.40 (1 H, d, J=10Hz), 6.81 (1 H, s), 7.25 (1 H, t, J=7Hz), 7.34 (1 H, t, J=7Hz), 7.71 (1 H, d, J=8Hz), 7.87 (1 H, d, J=8Hz), 10.64(1 H, brs)

#### Working Example 6

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] 0.6 g and making use of 1 -bromonaphthalene 1.7g (R) - 3'-(1 -naphthyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acquired 0.26 g.

melting point 190-191deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.62(2H,m),

1.73-1.81(1H,m), 2.22-2.29(1H,m), 2.34(1H,br s), 2.77-3.03(4H,m), 3.08(1H,d,J=15Hz), 3.49(1H,d,J=15Hz), 3.85(1H,d,J=9Hz), 4.14(1H,d,J=9Hz), 7.46-7.60(4H,m), 7.82-7.92(3H,m).

#### 実施例 7

(-)-(R)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91gと1-ブロモナフタレン 2.6gを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(S)-3'-(1-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.63gを得た。

融点 190-191 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.62(2H,m), 1.73-1.81(1H,m), 2.22-2.29(1H,m), 2.34(1H,br s), 2.77-3.03(4H,m), 3.08(1H,d,J=15Hz), 3.49(1H,d,J=15Hz), 3.85(1H,d,J=9Hz), 4.14(1H,d,J=9Hz), 7.46-7.60(4H,m), 7.82-7.92(3H,m).

#### 実施例 8

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.6gと3-ブロモベンゾ[b]チオフェン 1.8gを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/2 水和物 0.026gを得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/2 水和物 0.026gを得た。

(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/2 水和物のデータ:

融点 232-233 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.95(3H,m), 2.08-2.16(1H,m), 2.53(1H,brs), 3.10-3.40(4H,m), 3.68(2H,dd,J=15Hz,20Hz), 4.19(2H,dd,J=10Hz,20Hz), 7.41(2H,dd,J=3Hz,6Hz), 7.78(1H,s), 7.80-7.82(1H,m), 7.99(1H,dd,J=3Hz,6Hz), 10.88(1H,brs).

#### 実施例 9

(-)-(R)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91gと3-ブロモベンゾ[b]チオフェン 2.7gを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(S)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

1.55 - 1.62 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (1 H, m), 2.22 - 2.29 (1 H, m), 2.34 (1 H, brs), 2.77 - 3.03 (4 H, m), 3.08 (1 H, d, J=15Hz), 3.49 (1 H, d, J=15Hz), 3.85 (1 H, d, J=9Hz), 4.14 (1 H, d, J=9Hz), 7.46 - 7.60 (4 H, m), 7.82 - 7.92 (3 H, m).

#### Working Example 7

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (R) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and making use of 1 -bromonaphthalene 2.6g (S) - 3 &apos; - (1 -naphthyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 0.63 g.

melting point 190-191deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de: 1.55 - 1.62 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (1 H, m), 2.22 - 2.29 (1 H, m), 2.34 (1 H, brs), 2.77 - 3.03 (4 H, m), 3.08 (1 H, d, J=15Hz), 3.49 (1 H, d, J=15Hz), 3.85 (1 H, d, J=9Hz), 4.14 (1 H, d, J=9Hz), 7.46 - 7.60 (4 H, m), 7.82 - 7.92 (3 H, m).

#### Working Example 8

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.6 g and 3 -bromo benzo making use of [b] thiophene 1.8g (R) -acquired free base of 3 &apos; - (benzo [b] thiophene -3- yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution, (R) - acquired 3 &apos; - (benzo [b] thiophene -3- yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/dihydrate 0.026g.

(R) - data : of 3 &apos; - (benzo [b] thiophene -3- yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/dihydrate

melting point 232-233deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.80 - 1.95 (3 H, m), 2.08 - 2.16 (1 H, m), 2.53 (1 H, brs), 3.10 - 3.40 (4 H, m), 3.68 (2 H, dd, J=15Hz, 20Hz), 4.19 (2 H, dd, J=10Hz, 20Hz), 7.41 (2 H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.78 (1 H, s), 7.80 - 7.82 (1 H, m), 7.99 (1 H, dd, J=3Hz, 6Hz), 10.88 (1 H, brs).

#### Working Example 9

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (R) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and 3 -bromo benzo making use of [b] thiophene 2.7g (S) -acquired free base of 3 &apos; - (benzo [b] thiophene -3- yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(S)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.68g を得た。

(S)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点 242-243 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.95(3H, m), 2.08-2.16(1H,m), 2.53(1H,brs), 3.10-3.40(4 H,m), 3.68(2H,dd,J=15Hz,20Hz), 4.19(2H,dd,J=10Hz,20Hz), 7.41(2H,dd,J=3Hz,6Hz), 7.78(1 H,s), 7.80-7.82(1H,m), 7.99(1H,dd,J=3Hz,6Hz), 10.88(1H,brs).

#### 実施例 10

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55g と 2-ブロモ-5-メチルベンゾ[b]チオフェン 1.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/5 水和物 0.15g を得た。

(R)-3'-(5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/5 水和物のデータ:

融点>280 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.85-1.94(3H, m), 2.05-2.15(1H,m), 2.39(3H,s), 3.16-3.39(5 H,m), 3.68(2H,dd,J=15Hz,20Hz), 4.18(1H,d,J=10Hz), 4.39(1H,d,J=9Hz), 6.73(1H,s), 7.08(1H, d,J=8Hz), 7.51(1H,s), 7.74(1H,d,J=8Hz), 10.67 (1H,brs).

#### 実施例 11

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55g と 2-ブロモ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン 1.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution, (S) - acquired 3 &apos; - (benzo [b] thiophene -3-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate 0.68g.

(S) - data : of 3 &apos; - (benzo [b] thiophene -3- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate

melting point 242-243deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.80 - 1.95 (3 H, m), 2.08 - 2.16 (1 H, m), 2.53 (1 H, brs), 3.10 - 3.40 (4 H, m), 3.68 (2 H, dd, J=15Hz, 20Hz), 4.19 (2 H, dd, J=10Hz, 20Hz), 7.41 (2 H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.78 (1 H, s), 7.80 - 7.82 (1 H, m), 7.99 (1 H, dd, J=3Hz, 6Hz), 10.88 (1 H, brs).

#### Working Example 10

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] 0.55 g and 2 -bromo -5-methyl benzo making use of [b] thiophene 1.7g (R) -acquired free base of 3 &apos; - (5 -methyl benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution, (R) - acquired 3 &apos; - (5 -methyl benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate 1/pentahydrate 0.1 5g.

(R) - data : of 3 &apos; - (5 -methyl benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] acetate 1/pentahydrate

melting point >280deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.85 - 1.94 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.39 (3 H, s), 3.16 - 3.39 (5 H, m), 3.68 (2 H, dd, J=15Hz, 20Hz), 4.18 (1 H, d, J=10Hz), 4.39 (1 H, d, J=9Hz), 6.73 (1 H, s), 7.08 (1 H, d, J=8Hz), 7.51 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, J=8Hz), 10.67(1 H, brs).

#### Working Example 11

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on] 0.55 g and 2 -bromo -5-fluoro benzo making use of [b] thiophene 1.7g (R) -acquired free base of 3 &apos; - (5 -fluoro benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].



この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.60g を得た。

(R)-3'-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点>280 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.85-1.94(3H, m), 2.05-2.14(1H,m), 3.16-3.33(5H,m), 3.68(2 H,dd,J=15Hz,25Hz), 4.19(1H,d,J=10Hz), 4.39(1 H,d,J=9Hz), 6.78(1H,s), 7.11(1H,dt,J=3Hz,9H z), 7.55(1H,dd,J=3Hz,10Hz), 7.91(1H,dd,J=5H z,9Hz), 10.74(1H,brs).

#### 実施例 12

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ブロモ-5-クロロベンゾ[b]チオフェン 3.1g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶を加熱してジメチルホルムアミドに溶解させ、冷却してエタノールを加えて析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.39g を得た。

融点>280 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.37-1.42(1H, m), 1.44-1.64(2H,m), 1.72-1.82(1H,m), 2.05(1 H,brs), 2.55-2.76(4H,m), 2.99(2H,dd,J=16Hz,17 Hz), 3.98(1H,d,J=9Hz), 4.24(1H,d,J=10Hz), 6.73(1H,s), 7.19(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.69(1H,d,J=3Hz), 7.83(1H,d,J=8Hz).

#### 実施例 13

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55g と 5-ブロモベンゾ[b]チオフェン 1.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/10 水和物 0.61g を得た。

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid-dioxane solution, (R) - acquired 3'-(5-fluoro benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.60g.

(R) - data : of 3'-(5-fluoro benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate

melting point >280deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.85 - 1.94 (3 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 3.16 - 3.33 (5 H, m), 3.68 (2 H, dd, J=15Hz, 25Hz), 4.19 (1 H, d, J=10Hz), 4.39 (1 H, d, J=9Hz), 6.78 (1 H, s), 7.11 (1 H, dt, J=3Hz, 9Hz), 7.55 (1 H, dd, J=3Hz, 10Hz), 7.91 (1 H, dd, J=5Hz, 9Hz), 10.74 (1 H, brs).

#### Working Example 12

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and 2 -bromo -5-chloro benzo making use of [b] thiophene 3.1g (R) -acquired free base of 3'-(5-chloro benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

Heating this crystal, melting in dimethylformamide, cooling, it filtered the crystal which it precipitated including ethanol (R) - 3'-(5-chloro benzo [b] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 0.39 g.

melting point >280deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.37 - 1.42 (1 H, m), 1.44 - 1.64 (2 H, m), 1.72 - 1.82 (1 H, m), 2.05 (1 H, brs), 2.55 - 2.76 (4 H, m), 2.99 (2 H, dd, J=16Hz, 17Hz), 3.98 (1 H, d, J=9Hz), 4.24 (1 H, d, J=10Hz), 6.73 (1 H, s), 7.19 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.69 (1 H, d, J=3Hz), 7.83 (1 H, d, J=8Hz).

#### Working Example 13

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.55 g and 5-bromo benzo making use of [b] thiophene 1.6g (R) -acquired free base of 3'-(benzo [b] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

Melting this crystal in ethanol, it filtered crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid-dioxane solution, (R) - acquired 3'-(benzo [b] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/decadehydrate 0.61g.



(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/10 水和物のデータ:

融点 >280 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.83-2.00(3H, m), 2.06-2.15(1H, m), 2.44(1H, brs), 3.16-3.36(4H, m), 3.65(2H, dd, J=14Hz, 33Hz), 4.20(1H, d, J=9Hz), 4.35(1H, d, J=9Hz), 7.46(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.82(1H, d, J=5Hz), 7.99(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, d, J=9Hz), 10.93(1H, brs).

#### 実施例 14

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモベンゾ[b]フラン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点 96-98 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.92(3H, m), 2.15-2.30(2H, m), 2.90-3.14(4H, m), 3.15-3.32(1H, m), 3.40-3.53(1H, m), 3.97-4.06(1H, m), 4.35(1H, d, J=10Hz), 6.67(1H, s), 7.16-7.32(2H, m), 7.37(1H, d, J=7Hz), 7.49(1H, d, J=7Hz).

#### 実施例 15

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55g をジメチルホルムアミド 5mL に溶解させ、室温で水素化ナトリウム(60%)132mg を加えた。

50 deg C で 30 分間加熱攪拌し、室温まで冷却した。

反応液に 2-クロロベンゾキサゾール 0.51g を加えて室温で攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧で留去した。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=20:1 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して(R)-3'-(ベンゾキサゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/10 水和物 0.12g を得た。

融点 201-203 deg C.

(R) - data : of 3' - (benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] acetate 1/decahydrate

melting point >280deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de: 1.83 - 2.00 (3 H, m ), 2.06 - 2.15 (1 H, m ), 2.44 (1 H, brs ), 3.16 - 3.36 (4 H, m ), 3.65 (2 H, dd, J=14Hz , 33Hz ), 4.20 (1 H, d, J=9Hz ), 4.35 (1 H, d, J=9Hz ), 7.46 (1 H, d, J=5Hz ), 7.67 (1 H, dd, J=3Hz , 9Hz ), 7.82 (1 H, d, J=5Hz ), 7.99 (1 H, d, J=2Hz ), 8.03 (1 H, d, J=9Hz ), 10.93 (1 H, brs ).

#### Working Example 14

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] 0.54 g and 2 -bromo benzo making use of [b ] furan 1.5g (R ) -acquired 3' - (benzo [b ] furan -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] .

melting point 96-98deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de: 1.60 - 1.92 (3 H, m ), 2.15 - 2.30 (2 H, m ), 2.90 - 3.14 (4 H, m ), 3.15 - 3.32 (1 H, m ), 3.40 - 3.53 (1 H, m ), 3.97 - 4.06 (1 H, m ), 4.35 (1 H, d, J=10Hz ), 6.67 (1 H, s ), 7.16 - 7.32 (2 H, m ), 7.37 (1 H, d, J=7Hz ), 7.49 (1 H, d, J=7Hz ).

#### Working Example 15

(-) - (S ) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] melting 0.55 g in dimethylformamide 5ml , sodium hydride (60%) it added 132 mg with room temperature .

30 min heating and stirring it did with 50 deg C, cooled to room temperature .

To reaction mixture it agitated with room temperature including 2 -chloro benzoxazole 0.51g.

After reaction termination , in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate , removed the solvent with vacuum .

residue which it acquires it attached on [shirikagerukuromatogurafii ], concentrated chloroform :methanol =20:1 outflow amount and it filtered crystal which was precipitated, washed with isopropyl ether and (R ) - 3' - (benzoxazole -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] acquired 1 /decahydrate 0.1 2g.

melting point 201-203deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:1.51-1.81(3H,m), 2.10-2.15(2H,m), 2.76-2.94(4H,m), 3.04(1H,d,J=15Hz), 3.36(1H,d,J=15Hz), 4.05(1H,d,J=10Hz), 4.41(1H,d,J=10Hz), 7.25-7.35(2H,m), 7.54(1H,d,J=8Hz), 7.59(1H,d,J=9Hz).

#### 実施例 16

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55gと2-クロロベンゾチアゾール 0.56gを用いて実施例 15と同様の操作で反応させ、(R)-3'-(ベンゾチアゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.17gを得た。

融点 195-197 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:1.52-1.59(1H,m), 1.70-1.77(2H,m), 2.11-2.15(2H,m), 2.79-2.98(4H,m), 3.05(1H,d,J=15Hz), 3.37(1H,d,J=15Hz), 4.13(1H,d,J=11Hz), 4.53(1H,d,J=10Hz), 7.32(1H,t,J=7Hz), 7.44(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.80(1H,d,J=8Hz).

#### 実施例 17

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55gをジメチルホルムアミド 5mLに溶解させ、室温で水素化ナトリウム(60%)132mgを加えた。

50 deg Cで30分間加熱攪拌し、室温まで冷却した。

反応液に2-クロロキノリン 0.55gを加えて室温で攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。

飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧で留去した。

得られた残渣に酢酸エチルおよびイソプロピルエーテル少量を加えて析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、(R)-3'-(キノリン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/5水和物0.14gを得た。

融点 170-172 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:1.49-1.57(1H,m), 1.72-1.82(2H,m), 2.13-2.20(2H,m), 2.79-3.02(4H,m), 3.07(1H,dd,J=2Hz,15Hz), 3.36(1H,d,J=15Hz), 4.15(1H,d,J=11Hz), 4.55(1H,d,J=11Hz), 7.46(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.67(1H,dt,J=1Hz,7Hz), 7.78(1H,d,J=8Hz), 7.88(1H,d,J=9Hz), 8.14(1H,d,J=9Hz), 8.44(1H,d,J=9Hz).

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de: 1.51 - 1.81 (3 H, m), 2.10 - 2.15 (2 H, m), 2.76 - 2.94 (4 H, m), 3.04 (1 H, d, J=15Hz), 3.36 (1 H, d, J=15Hz), 4.05 (1 H, d, J=10Hz), 4.41 (1 H, d, J=10Hz), 7.25 - 7.35 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=8Hz), 7.59 (1 H, d, J=9Hz).

#### Working Example 16

Reacting with operation of being similar to Working Example 15 (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] 0.55 g and making use of 2 -chloro benzothiazole 0.56g, (R) - 3' - (benzothiazole -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] it acquired 0.17 g.

melting point 195-197deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de: 1.52 - 1.59 (1 H, m), 1.70 - 1.77 (2 H, m), 2.11 - 2.15 (2 H, m), 2.79 - 2.98 (4 H, m), 3.05 (1 H, d, J=15Hz), 3.37 (1 H, d, J=15Hz), 4.13 (1 H, d, J=11Hz), 4.53 (1 H, d, J=10Hz), 7.32 (1 H, t, J=7Hz), 7.44 (1 H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.80(1 H, d, J=8Hz).

#### Working Example 17

(-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] melting 0.55 g in dimethylformamide 5ml, sodium hydride (60%) it added 132 mg with room temperature .

30 min heating and stirring it did with 50 deg C, cooled to room temperature .

To reaction mixture it agitated with room temperature including 2 -chloro quinoline 0.55g.

After reaction termination , in reaction mixture it extracted with chloroform including water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate , removed the solvent with vacuum .

It filtered crystal which was precipitated including ethylacetate and isopropyl ether trace in residue which it acquires, washed with isopropyl ether , (R) - 3' - (quinoline -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' -oxazolidine -2' -on ] acquired 1 /pentahydrate 0.14g.

melting point 170-172deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de: 1.49 - 1.57 (1 H, m), 1.72 - 1.82 (2 H, m), 2.13 - 2.20 (2 H, m), 2.79 - 3.02 (4 H, m), 3.07 (1 H, dd, J=2Hz, 15Hz), 3.36 (1 H, d, J=15Hz), 4.15 (1 H, d, J=11Hz), 4.55 (1 H, d, J=11Hz), 7.46 (1 H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.67 (1 H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.78(1 H, d, J=8Hz), 7.88 (1 H, d, J=9Hz), 8.14 (1 H, d, J=9Hz), 8.44 (1 H, d, J=9Hz).

## 実施例 18

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]3.0g と 2-ブロモチオフェン 6.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を 3.3g 得た。

この内 0.27g をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.22g を得た。

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

融点 >270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.78-1.93(3H, m), 2.02-2.12(1H,m), 2.42(1H,brs), 3.12-3.21(3 H,m), 3.25-3.36(1H,m), 3.59(1H,d,J=15Hz), 3.66(1H,dd,J=2Hz,15Hz), 4.10(1H,d,J=9Hz), 4.27(1H,d,J=10Hz), 6.56(1H,dd,J=1Hz,4Hz), 6.92(1 H,dd,J=1Hz,4Hz), 7.10(1H,dd,J=1Hz,5Hz), 10.72(1H,brs).

## 実施例 19

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.0g と 2-ブロモチオフェン 2.0g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.72g を得た。

融点 134-135 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ: 1.47-1.80(3H,m), 2.08-2.20(2H,m), 2.77-2.95(4H,m), 3.00(1H,d,J=15Hz), 3.36(1H,d,J=15Hz), 3.77(1H,d,J=9Hz), 4.11(1H,d,J=9Hz), 6.50(1H,dd,J=1Hz,4Hz), 6.88(1H,dd,J=4Hz,5Hz), 6.94(1H,dd,J=1Hz,5Hz).

また、3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]は、以下の方法でも合成することができた。

メチル N-(2-チエニル)カーバメート 23.6g、(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン 23g および塩化テトラブチルアンモニウム 8.3g を、水 230mL に懸濁し、80 deg C で 11 時間加熱攪拌した。

反応終了後、析出した結晶を濾取し、水、続いてエタノールで洗浄し、(3'-(2-チエニル)スピロ[1

## Working Example 18

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] 3.0 g and making use of 2 - bromo thiophene 6.7g (R) - 3.3 g acquired free base of 3' - (2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ].

Melting 0.27 g inside this in ethanol , it filtered the crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R) - acquired 3' - (2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] acetate 0.22g.

(R) - data : of 3' - (2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] acetate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ: 1.78 - 1.93 (3 H, m) , 2.02 - 2.12 (1 H, m) , 2.42 (1 H, brs ) , 3.12 - 3.21 (3 H, m) , 3.25 - 3.36 (1 H, m) , 3.59 (1 H, d, J=15Hz) , 3.66 (1 H, dd, J=2Hz , 15Hz) , 4.10 (1 H, d, J=9Hz) , 4.27 (1 H, d, J=10Hz) , 6.56 (1 H, dd, J=1Hz , 4Hz) , 6.92 (1 H, dd, J=1Hz , 4Hz) , 7.10 (1 H, dd, J=1Hz , 5Hz) , 10.72 (1 H, brs) .

## Working Example 19

It reacted with method which is similar to Working Example 1, spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] 1.0 g and making use of 2 - bromo thiophene 2.0g 3' - (2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] acquired 0.72 g.

melting point 134-135deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.47 - 1.80 (3 H, m) , 2.08 - 2.20 (2 H, m) , 2.77 - 2.95 (4 H, m) , 3.00 (1 H, d, J=15Hz) , 3.36 (1 H, d, J=15Hz) , 3.77 (1 H, d, J=9Hz) , 4.11 (1 H, d, J=9Hz) , 6.50 (1 H, dd, J=1Hz , 4Hz) , 6.88 (1 H, dd, J=4Hz , 5Hz) , 6.94 (1 H, dd, J=1Hz , 5Hz) .

In addition, as for 3' - (2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] , it was possible to synthesize even with method below.

Suspension it designated methyl N- (2 - thienyl ) carbamate 23.6g, (spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2' - oxirane ] -N1 ) tri hydro boron 23g and tetrabutyl ammonium chloride \* Niu \* 8.3 g, as water 230 ml , 11 hour heating and stirring did with 80 deg C.

After reaction termination , it filtered crystal which was precipitated, the water, continuously washed with ethanol ,

-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]-N1)トリヒドロボロンを 29.5g 得た。

この化合物をアセトン 300mL に懸濁し、濃塩酸 30mL を滴下した。

室温で 5 時間攪拌し、濃縮した。

得られた残渣に酢酸エチルおよび炭酸カリウム水溶液を加え、一時間攪拌し、不溶物をろ去した。

有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルで濾取し、3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を 25g 得た。

#### 実施例 20

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 3-ブロモチオフェン 1.2g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/10 水和物 0.31g を得た。

(R)-3'-(3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/10 水和物のデータ:

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.98(3H, m), 2.05-2.13(1H,m), 2.42(1H,brs), 3.14-3.25(3 H,m), 3.26-3.40(1H,m), 3.64(2H,dd,J=4Hz,20Hz), 4.07(1H,d,J=10Hz), 4.26(1H,d,J=10Hz), 7.19(1H,dd,J=1Hz,3Hz), 7.42(1H,dd,J=1Hz,5Hz), 7.61(1H,dd,J=3Hz,5Hz), 10.57(1H,brs).

#### 実施例 21

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-5-メチルチオフェン 1.3g を用いて実施例 1 と同様

29.5 g acquired (3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] -N1 ) tri hydro boron .

this compound suspension was designated as acetone 300ml , concentrated hydrochloric acid 30ml wasdripped.

5 hours it agitated with room temperature , concentrated.

one hour it agitated to residue which it acquires including the ethylacetate and aqueous potassium carbonate solution , removal by filtration did insoluble matter .

organic layer was done fraction collection , furthermore water layer was extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate , concentrated.

residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] , concentrated chloroform :methanol =10:1 outflow amount and it filtered crystal which was precipitated with diisopropyl ether jp11 , 25 g acquired 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 0

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S )-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 3 -bromo thiophene 1.2g (R ) - acquired the free base of 3 &apos; - (3 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R ) - acquired 3 &apos; - (3 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/decahydrate 0.31 g.

(R ) - data : of 3 &apos; - (3 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/decahydrate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.80 - 1.98 (3 H, m ) , 2.05 - 2.13 (1 H, m ) , 2.42 (1 H, brs ) , 3.14 - 3.25 (3 H, m ) , 3.26 - 3.40 (1 H, m ) , 3.64 (2 H, dd, J=4Hz , 20Hz ) , 4.07 (1 H, d, J=10Hz ) , 4.26 (1 H, d, J=10Hz ) , 7.19 (1 H, dd, J=1Hz , 3Hz ) , 7.42 (1 H, dd, J=1Hz , 5Hz ) , 7.61 (1 H, dd, J=3Hz , 5Hz ) , 10.57 (1 H, brs ) .

#### Working Example 2 1

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S )-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 2

の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/4 水和物 0.35g を得た。

(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/4 水和物のデータ:

融点 >270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.94(3H, m), 2.04-2.13(1H,m), 2.37(3H,s), 2.43(1H,brs), 3.14-3.24(3H,m), 3.28-3.40(1H,m), 3.64(2H,d, J=15Hz,20Hz), 4.05(1H,d,J=10Hz), 4.24(1H, d,J=10Hz), 6.36(1H,d,J=3Hz), 6.61(1H,d,J=3Hz), 10.70(1H,brs).

#### 実施例 22

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-5-エチルチオフェン 1.43g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.19g を得た。

(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:融点 >270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.19(3H,t,J=8Hz), 1.77-1.95(3H,m), 2.01-2.12(1H,m), 2.41(1H,brs), 2.72(2H,q,J=8Hz), 3.10-3.22(3H,m), 3.25-3.37(1H,m), 3.62(2H,dd,J=15Hz,22Hz), 4.04(1H,d,J=9Hz), 4.22(1H,d,J=9Hz), 6.36(1H,d,J=4Hz), 6.62(1H,d,J=3Hz), 10.73(1H,brs).

#### 実施例 23

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-プロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-プロピル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

-bromo-5-methyl thiophene 1.3g (R) - acquired the free base of 3 &apos; - (5 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R) - acquired 3 &apos; - (5 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/4 hydrate 0.35g.

(R) - data : of 3 &apos; - (5 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/4 hydrate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.80 - 1.94 (3 H, m) , 2.04 - 2.13 (1 H, m) , 2.37 (3 H, s) , 2.43 (1 H, brs) , 3.14 -3.24 (3 H, m) , 3.28 - 3.40 (1 H, m) , 3.64 (2 H, dd, J=15Hz , 20Hz ) , 4.05 (1 H, d, J=10Hz) , 4.24 (1 H, d, J=10Hz ) , 6.36 (1 H, d, J=3Hz ) , 6.61 (1 H, d, J=3Hz ) , 10.70 (1 H, brs) .

#### Working Example 2 2

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 2 -bromo -5-ethyl thiophene 1.43g (R) - acquired the free base of 3 &apos; - (5 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R) - acquired 3 &apos; - (5 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; - [okizazorijin ] - 2 &apos; -on ] acetate 0.1 9g.

(R) - data :melting point >270deg C. of 3 &apos; - (5 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.19 (3 H, t, J=8Hz) , 1.77 - 1.95 (3 H, m) , 2.01 - 2.12 (1 H, m) , 2.41 (1 H, brs) , 2.72(2 H, q, J=8Hz) , 3.10 - 3.22 (3 H, m) , 3.25 - 3.37 (1 H, m) , 3.62 (2 H, dd, J=15Hz , 22Hz ) , 4.04 (1 H, d, J=9Hz) , 4.22 (1 H, d, J=9Hz) , 6.36(1 H, d, J=4Hz) , 6.62 (1 H, d, J=3Hz) , 10.73 (1 H, brs) .

#### Working Example 2 3

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5-propyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (5 -propyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

## 実施例 24

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-5-イソプロピルチオフェン 1.54g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-イソプロピル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 30mg を得た。

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.23(6H,d,J=7Hz), 1.75-1.90(3H,m), 2.00-2.10(1H,m),2.40-2.45(1H,m), 3.02-3.09(1H,m), 3.10-3.37(4H,m), 3.55-3.68(2H,m), 4.04(1H,d,J=10Hz), 4.22(1H,d,J=10Hz), 6.36(1H,d,J=3Hz), 6.63(1H,d,J=3Hz), 10.66(1H,brs).

## 実施例 25

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-ブチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 26

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-4,5-ジメチルチオフェン 1.8g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5-ジメチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(4,5-ジメチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/10 水和物 0.16g を得た。

(R)-3'-(4,5-ジメチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/10 水和物のデータ:

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.74-1.93(3H,m), 1.96-2.11(1H,m), 2.03(3H,s), 2.22(3H,s), 2.39(1H,brs), 3.12-3.23(3H,m), 3.25-3.39(1H,m), 3.62(2H,dd,J=15Hz,20Hz), 4.02(1H,d,J=9Hz), 4.19(1H,d,J=10Hz), 6.27(1H,s), 10.72(1H,brs).

## 実施例 27

## Working Example 2 4

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] 0.54 g and making use of 2 - bromo -5 - isopropyl thiophene 1.54g (R) - acquired 3' - (5 - isopropyl -2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] acetate 30mg .

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ;de: 1.23 (6 H, d, J=7Hz ) , 1.75 - 1.90 (3 H, m ) , 2.00 - 2.10 (1 H, m ) , 2.40 - 2.45 (1 H, m ) , 3.02 - 3.09 (1 H, m ) , 3.10 - 3.37 (4 H, m ) , 3.55 - 3.68 (2 H, m ) , 4.04 (1 H, d, J=10Hz ) , 4.22 (1 H, d, J=10Hz ) , 6.36 (1 H, d, J=3Hz ) , 6.63 (1 H, d, J=3Hz ) , 10.66 (1 H, brs ) .

## Working Example 2 5

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] with making use of 2 - bromo -5 - butyl thiophene (R) - obtains 3' - (5 - butyl -2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] .

## Working Example 2 6

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] 0.54 g and making use of 2 - bromo -4, 5 - dimethyl thiophene 1.8g (R) - acquired the free base of 3' - (4 and 5 - dimethyl -2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] .

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which it precipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R) - acquired 3' - (4 and 5 - dimethyl -2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] acetate 1/decahydrate 0.16g .

(R) - data : of 3' - (4 and 5 - dimethyl -2 - thienyl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5' - oxazolidine -2' - on ] acetate 1/decahydrate

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ;de: 1.74 - 1.93 (3 H, m ) , 1.96 - 2.11 (1 H, m ) , 2.03 (3 H, s ) , 2.22 (3 H, s ) , 2.39 (1 H, brs ) , 3.12 - 3.23 (3 H, m ) , 3.25 - 3.39 (1 H, m ) , 3.62 (2 H, dd, J=15Hz , 20Hz ) , 4.02 (1 H, d, J=9Hz ) , 4.19 (1 H, d, J=10Hz ) , 6.27 (1 H, s ) , 10.72 (1 H, brs ) .

## Working Example 2 7

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.1g と 2-ブロモ-4-メチルチオフェンおよび 2-ブロモ-3-メチルチオフェンの 3:2 の混合物 2.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(4-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/4 水和物 0.76g を得た。

(R)-3'-(4-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/4 水和物のデータ:

融点 >270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.77-1.93(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15(3H, s), 2.40(1H, brs), 3.08-3.43(4H, m), 3.57(1H, d, J=14Hz), 3.65(1H, d, J=16Hz), 4.07(1H, d, J=10Hz), 4.24(1H, d, J=10Hz), 6.40(1H, s), 6.68(1H, dd, J=1Hz, 2Hz), 11.11(1H, brs).

#### 実施例 28

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-エチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 29

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-プロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-プロピル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 30

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-ブチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-ブチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 31

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-イソプロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 1.1 g and 2 -bromo -4- methyl thiophene and 2 -bromo -3- methyl thiophene 3: making use of the blend 2.6g of 2 (R) - acquired free base of 3 &apos; - (4 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R) - acquired 3 &apos; - (4 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/4 hydrate 0.76g.

(R) - data : of 3 &apos; - (4 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/4 hydration

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.77 - 1.93 (3 H, m ), 2.00 - 2.10 (1 H, m ), 2.15 (3 H, s ), 2.40 (1 H, brs ), 3.08 -3.43 (4 H, m ), 3.57 (1 H, d, J=14Hz ), 3.65 (1 H, d, J=16Hz ), 4.07 (1 H, d, J=10Hz ), 4.24 (1 H, d, J=10Hz ), 6.40 (1 H, s ), 6.68 (1 H, dd, J=1Hz , 2Hz ), 11.11(1 H, brs ).

#### Working Example 28

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-ethyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 29

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-propyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -propyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 30

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-butyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -butyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 31

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-



法で反応を行い、(R)-3'-(4-イソプロピル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 32

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモ-5-メチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 33

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモ-5-エチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 34

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモ-5-プロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-プロピル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 35

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモ-5-ブチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブチル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 36

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモ-5-イソプロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-イソプロピル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 37

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-フルオロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-フルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 38

isopropyl thiophene (R) - obtains 3'-(4-isopropyl-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 32

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3 -bromo -5-methyl thiophene (R) - obtains 3'-(5-methyl -3-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 33

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3 -bromo -5-ethyl thiophene (R) - obtains 3'-(5-ethyl -3-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 34

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3 -bromo -5-propyl thiophene (R) - obtains 3'-(5-propyl -3-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 35

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3 -bromo -5-butyl thiophene (R) - obtains 3'-(5-butyl -3-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 36

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3 -bromo -5-isopropyl thiophene (R) - obtains 3'-(5-isopropyl -3-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 37

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 2 -bromo -5-fluoro thiophene (R) - obtains 3'-(5-fluoro -2-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] .

#### Working Example 38



(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-5-クロロチオフェン 1.48g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.16g を得た。

(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ :1.78-1.94(3H, m), 2.00-2.10(1H,m), 2.44(1H,brs), 3.10-3.24(3 H,m), 3.25-3.36(1H,m), 3.62(2H,dd,J=15Hz,25 Hz), 4.04(1H,d,J=10Hz), 4.26(1H,d,J=10Hz), 6.37(1H,d,J=4Hz), 6.97(1H,d,J=4Hz), 10.91(1 H,brs).

EI-MS m/z:298.

Anal.Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.HCl:  
C,46.57;H,4.81;N,8.36.Found:C,46.3  
4;H,4.68;N,8.34.

Anal.CalcdforC<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.HCl :C, 46.57;H, 4.81;N, 8.36.Found:C, 46.34;H, 4.68;N, 8.34.

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 2 -bromo -5-chloro thiophene 1.48g (R) - acquired the free base of 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R) - acquired 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.1 6g.

(R) - data :melting point >270deg C. of 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.78 - 1.94 (3 H, m ) , 2.00 - 2.10 (1 H, m ) , 2.44 (1 H, brs ) , 3.10 - 3.24 (3 H, m ) , 3.25 - 3.36 (1 H, m ) , 3.62 (2 H, dd, J=15Hz , 25Hz ) , 4.04 (1 H, d, J=10Hz ) , 4.26 (1 H, d, J=10Hz ) , 6.37 (1 H, d, J=4Hz ) , 6.97 (1 H, d, J=4Hz ) , 10.91 (1 H, brs ).

EI-MS m/z:298.

比旋光度[α] <sub>D</sub> =-35.3° (c=1.0					メタノ	ール).	
<seq>c=1.0 specific rotation [α] <sub>D</sub> =-35.3*					methano	[ru ]).	
光学純度の定量条件(HPLC)							
quantification condition of optical purity (HPLC )							
カラム:DICEL AD-RH							
column :DICELAD- RH							
移動相:0.1mol/L 流速:1mL/min波長:254nm					KPF6/アセトニトリル=6:4		
transfer phase :0.1 mol/Lflow rate :1ml/min wavelength :254nm					KPF6/acetonitrile =6:4		
RT: (R)体(6.04m					in)	8.4	8min )
<seq>6.04 m RT:R-isomer					in)	8.4	8 min )

ロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]

As for [ro ] [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ], it was possible to synthesize even with the method

は、以下の方法でも合成することができた。

メチル N-(5-クロロ-2-チエニル)カーバメート 11.0g、(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン 8.8g および塩化テトラブチルアンモニウム 1.6g を水 100mL に懸濁し、80 deg C で 11 時間加熱攪拌した。

反応終了後、析出した結晶を濾取し、水、続いてエタノールで洗浄し、3'-(5-クロロ-2-チエニル)(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]-N1)トリヒドロボロンを 13.6g 得た。

この化合物をアセトン 200mL に懸濁し、濃塩酸 20mL を滴下した。

50 deg C で 5 時間攪拌し、濃縮した。

得られた残渣に酢酸エチル、炭酸カリウム水溶液を加え、一時間攪拌し、不溶物をろ去した。

有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルで濾取し、3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を 11.4g 得た。

この化合物 11.4g をエタノール 100ml に溶解し、(+)-D-ジベンゾイル酒石酸 13.7g のエタノール 100ml 溶液を熱時加えた。

析出した結晶を濾取し、さらにエタノール-水の混合溶媒で 3 回再結晶を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の(+)-D-ジベンゾイル酒石酸塩を 3.5g 得た。

この結晶を炭酸カリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。

溶媒を炭酸カリウムで乾燥させ、濃縮して(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を 1.1 g 得た。

#### 実施例 39

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.3g と N-ブromoコハク酸イミド 0.87g をジメチルホルムアミ

below.

Suspension it designated methyl N- (5 -chloro -2- thienyl ) carbamate 11.0g, (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron 8.8g and tetrabutyl ammonium chloride \* Niu \* 1.6 g as water 100 ml , 11 hour heating and stirring did with 80 deg C.

After reaction termination , it filtered crystal which was precipitated, the water, continuously washed with ethanol , 13.6 g acquired 3&apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] -N1 ) tri hydro boron .

this compound suspension was designated as acetone 200ml , concentrated hydrochloric acid 20ml was dripped.

5 hours it agitated with 50 deg C, concentrated.

one hour it agitated to residue which it acquires including the ethylacetate , aqueous potassium carbonate solution , removal by filtration did insoluble matter .

organic layer was done fraction collection , furthermore water layer was extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate , concentrated.

residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] , concentrated chloroform :methanol =10:1 outflow amount and it filtered crystal which was precipitated with diisopropyl ether 11.4 g acquired 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

this compound 11.4g was melted in ethanol 100ml , (+) -D-dibenzoyl tartaric acid 13.7g ethanol 100ml solution was added attime of heat.

crystal which it precipitated was filtered, furthermore thrice recrystallization was done with mixed solvent of ethanol - water, (R) - (+) -D-dibenzoyl tartrate 3.5 g of 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] was acquired.

It melted this crystal in aqueous potassium carbonate solution , extracted with chloroform .

Drying solvent with potassium carbonate , concentrating, (R ) - 1.1 g itacquired 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 39

(R ) - 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] melting 1.3 g and N- bromo succinimide 0.87g in the dimethylformamide

ド20mLに溶解させ、80 deg Cで3時間加熱攪拌した。

反応終了後、濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解して炭酸カリウム水溶液で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール 50:1 流出分を濃縮し、粗結晶を得た。

この結晶をエタノールで再結晶を行い、(R)-3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.86gを得た。

融点 180-182 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:1.50-1.71(2H,m), 1.73-1.83(1H,m), 2.10-2.19(2H,m), 2.81-3.00(4H,m), 3.07(1H,d,J=15Hz), 3.37(1H,d,J=15Hz), 3.74(1H,d,J=9Hz), 4.05(1H,d,J=10Hz), 6.17(1H,d,J=4Hz), 6.83(1H,d,J=4Hz).

塩酸塩の比旋光度[α]<sub>D</sub>=-30.4° (c=1.0,メタノール)

また、(R)-3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]は、以下の方法でも合成することができた。

3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]25gを前記と同様の操作でN-ブromoコハク酸イミド 16.9gと反応させ、3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]25.9gを得た。

この化合物 24.3gをエタノール 240mlに溶解し、(+)-D-ジベンゾイル酒石酸(13.3g)のエタノール溶液 240mlを熱時に加えた。

エタノールを半分ほど濃縮し、メタノールを加えていった。

析出した結晶を濾取エタノール-水の混合溶媒を用いて再結晶を行い、(R)-3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の 1/2(+)-D-ジベンゾイル酒石酸塩を 7.0g 得た。

この結晶を炭酸カリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。

溶媒を炭酸カリウムで乾燥させ、濃縮して、(R)-3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ

20ml, 3 hours heating and stirring it did with 80 deg C.

After reaction termination, concentrating, melting residue which it acquires in chloroform, you washed with aqueous potassium carbonate solution, dried with potassium carbonate.

Concentrating, residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii], concentrated chloroform: methanol 50:1 outflow amount, acquired crude crystal.

this crystal recrystallization was done with ethanol, (R)-3'-(5-bromo-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on] 0.86 g were acquired.

melting point 180-182deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 1.50 - 1.71 (2 H, m), 1.73 - 1.83 (1 H, m), 2.10 - 2.19 (2 H, m), 2.81 - 3.00 (4 H, m), 3.07 (1 H, d, J=15Hz), 3.37 (1 H, d, J=15Hz), 3.74 (1 H, d, J=9Hz), 4.05 (1 H, d, J=10Hz), 6.17 (1 H, d, J=4Hz), 6.83 (1 H, d, J=4Hz).

specific rotation [α]<sub>D</sub>=-30.4\* of acetate (c=1.0, methanol)

In addition, (R)-as for 3'-(5-bromo-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on], it was possible to synthesize even with method below.

3'-(2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on] 25 g reacting with N-bromo succinimide 16.9g with the operation of being similar to description above, 3'-(5-bromo-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on] it acquired 25.9 g.

this compound 24.3g was melted in ethanol 240ml, (+)-D-dibenzoyl tartaric acid ethanol solution 240ml of (13.3 g) was added at time of heat.

About half it concentrated ethanol, kept adding methanol.

recrystallization was done crystal which it precipitated making use of the mixed solvent of filtration ethanol - water, (R)-1/2 (+)-D-dibenzoyl tartrate 7.0 g of 3'-(5-bromo-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on] was acquired.

It melted this crystal in aqueous potassium carbonate solution, extracted with chloroform.

Drying solvent with potassium carbonate, concentrating, (R)-4.8 g it acquired 3'-(5-bromo-2-thienyl) spiro [1

[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を4.8g 得た。

#### 実施例 40

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4,5-ジフルオロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5-ジフルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 41

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4,5-ジクロロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5-ジクロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 42

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4,5-ジエチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5-ジエチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 43

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモシクロペンタ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 44

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 45

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.0g と塩化アセチル 0.3mL をニトロベンゼン 10mL に溶解し、氷冷下で塩化アルミニウム 1.1g を加え、その後 4 時間 85 deg C で加熱攪拌した。

反応終了後、反応液を氷水中にかけ、炭酸カリウム水溶液およびクロロホルムを加えて析出し

-azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 40

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4, 5-difluoro thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 and 5 -difluoro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 41

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4, 5-dichloro thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 and 5 -dichloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 42

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4, 5-diethyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 and 5 -diethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 43

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 2 -bromo cyclopenta making use of [b ] thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (cyclopenta [b ] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 44

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 2 -bromo -4, 5, 6, 7-tetrahydro benzo making use of [b ] thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4, 5, 6 and 7 -tetrahydro benzo [b ] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 45

(R) - 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] it melted 1.0 g and acetyl chloride 0.3ml in the nitrobenzene 10ml , with under ice cooling after that heating and stirring it did with 4 hours 85deg C including aluminum chloride 1.1g.

After reaction termination , you opened reaction mixture in ice water , you filtered the crystal which was precipitated

た結晶を濾去し、濾液をクロロホルムで二回抽出し、炭酸カリウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮して得られた結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、(R)-3'-(5-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.62gを得た。

融点>270 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ:1.47-1.81(3H,m), 2.06-2.17(2H,m), 2.50(3H,s), 2.73-2.93(4H,m), 3.00(1H,d,J=15Hz), 3.35(1H,d,J=13Hz), 3.77(1H,d,J=9Hz), 4.12(1H,d,J=9Hz), 6.58(1H,d,J=4Hz), 7.52(1H,d,J=4Hz).

#### 実施例 46

(R)-3'-(5-ブromo-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.6g、青酸亜鉛 0.2g およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>)1.0g をジメチルホルムアミドに懸濁させ、100 deg C で1時間加熱攪拌した。

反応終了後、反応液を室温まで冷却し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加えて析出した結晶を濾去し、有機層をとってさらに水、続いて飽和食塩水で洗浄した。

硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。

クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮してえられた粗結晶をエタノールを用いて再結晶を行い、(R)-3'-(5-シアノ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点 230-232 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:1.50-1.67(2H,m), 1.70-1.82(1H,m), 2.08-2.17(2H,m), 2.76-2.97(4H,m), 3.02(1H,d,J=15Hz), 3.37(1H,d,J=15Hz), 3.80(1H,d,J=9Hz), 4.15(1H,d,J=9Hz), 6.38(1H,d,J=4Hz), 7.44(1H,d,J=4Hz).

#### 実施例 47

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブromo-5-メチル

including aqueous potassium carbonate solution and chloroform twotimes extracted filtrate with chloroform , dried with potassium carbonate .

Removing solvent , residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ],concentrated chloroform :methanol =10:1 outflow amount and it filtered crystal which isacquired, washed with diisopropyl ether jp11 , (R) - 3 &apos; - (5 -acetyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired0.62 g.

melting point >270deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz );de: 1.47 - 1.81 (3 H, m ), 2.06 - 2.17 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 2.73 - 2.93 (4 H, m ),3.00 (1 H, d, J=15Hz ), 3.35 (1 H, d, J=13Hz ), 3.77 (1 H, d, J=9Hz ), 4.12 (1 H, d, J=9Hz ), 6.58 (1 H, d, J=4Hz ), 7.52 (1 H, d, J=4Hz ).

#### Working Example 46

(R) - 3 &apos; - (5 -bromo -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.6 g, hydrogen cyanide zinc 0.2g and palladium tetrakis ( [torifeniruhosufin ] ) (Pd (Ph<sub>3</sub>P ) <sub>4</sub> ) suspensiondesignating 1.0 g as dimethylformamide , 1 hour heating and stirring it did with 100 deg C.

After reaction termination , it cooled reaction mixture to room temperature , it filtered the crystal which was precipitated including 5% sodium thiosulfate aqueous solution , aqueous potassium carbonate solution and ethylacetate took the organic layer and furthermore water, continuously washed with saturated saline .

It dried with sodium sulfate , concentrated and residue which is acquiredit attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] .

Concentrating chloroform :methanol =10:1 outflow amount, it did recrystallization crude crystal whichcan making use of ethanol , (R) - acquired 3 &apos; - (5 -cyano -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

melting point 230-232deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de: 1.50 - 1.67 (2 H, m ), 1.70 - 1.82 (1 H, m ), 2.08 - 2.17 (2 H, m ), 2.76 - 2.97 (4 H, m ), 3.02 (1 H, d, J=15Hz ), 3.37 (1 H, d, J=15Hz ), 3.80 (1 H, d, J=9Hz ), 4.15 (1 H, d, J=9Hz ), 6.38 (1 H, d, J=4Hz ), 7.44 (1 H, d, J=4Hz ).

#### Working Example 47

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -

フランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 48

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-エチルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 49

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-プロピルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-プロピル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 50

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-イソプロピルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-イソプロピル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 51

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-ブチルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブチル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 52

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4,5-ジメチルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5-ジメチル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 53

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

-oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -5-methyl furan (R ) - obtains 3 &on ] - (5 -methyl -2-furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

#### Working Example 48

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -5-ethyl furan (R ) - obtains 3 &on ] - (5 -ethyl -2- furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

#### Working Example 49

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -5-propyl furan (R ) - obtains 3 &on ] - (5 -propyl -2-furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

#### Working Example 50

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -5-isopropyl furan (R ) - obtains 3 &on ] - (5 -isopropyl -2-furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

#### Working Example 51

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -5-butyl furan (R ) - obtains 3 &on ] - (5 -butyl -2- furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

#### Working Example 52

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -4, 5-dimethyl furan (R ) - obtains 3 &on ] - (4 and 5 -dimethyl -2- furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

#### Working Example 53

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo furan (R ) - obtains 3 &on ] - (2 -furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2'&on ] .

## 実施例 54

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-クロロフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-フランイル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 55

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-クロロオキサゾールを用いて実施例 15 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(オキサゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 56

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54gと2-ブロモチアゾール 0.29mLを用いて実施例 15 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(チアゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]5mgを得た。

融点 108-111 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52-1.83(3H,m), 2.08-2.20(2H,m), 2.77-3.01(4H,m), 3.07(1H,d,J=15Hz), 3.38(1H,d,J=15Hz), 4.03(1H,d,J=10Hz), 4.42(1H,d,J=10Hz), 7.03(1H,d,J=4Hz), 7.42(1H,d,J=3Hz).

## 実施例 57

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-クロロ-4,5-ジメチルチアゾールを用いて実施例 15 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 58

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と2-ブロモピリジンを用いて実施例 17 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ピリジル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点 124-125 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.65(1H,m), 1.66-1.84(2H,m), 2.08-2.16(2H,m), 2.78-3.12(5H,m), 3.31-3.45(1H,m), 3.94(1H,d,J=11Hz), 4.38(1H,d,J=11Hz), 7.03(1H,t,J=6Hz), 7.70(1H,t,

## Working Example 54

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5-chloro furan (R) - obtains 3 &apos; - (5 -chloro -2-furanyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 55

It reacts with method which is similar to Working Example 15, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -chloro oxazole (R) - obtains 3 &apos; - (oxazole -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 56

It reacted with method which is similar to Working Example 15, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 2 -bromo thiazole 0.29ml (R) - 3 &apos; - (thiazole -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 5 mg .

melting point 108-111deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 - 1.83 (3 H, m ), 2.08 - 2.20 (2 H, m ), 2.77 - 3.01 (4 H, m ), 3.07 (1 H, d, J=15Hz ), 3.38 (1 H, d, J=15Hz ), 4.03 (1 H, d, J=10Hz ), 4.42 (1 H, d, J=10Hz ), 7.03 (1 H, d, J=4Hz ), 7.42 (1 H, d, J=3Hz ).

## Working Example 57

It reacts with method which is similar to Working Example 15, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -chloro -4, 5-dimethyl thiazole (R) - obtains 3 &apos; - (4 and 5 -dimethyl thiazole -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 58

It reacted with method which is similar to Working Example 17, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo pyridine (R) - acquired 3 &apos; - (2 -pyridyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

melting point 124-125deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 - 1.65 (1 H, m ), 1.66 - 1.84 (2 H, m ), 2.08 - 2.16 (2 H, m ), 2.78 - 3.12 (5 H, m ), 3.31 - 3.45 (1 H, m ), 3.94 (1 H, d, J=11Hz ), 4.38 (1 H, d, J=11Hz ), 7.03 (1 H, t, J=6Hz ), 7.70

J=8Hz), 8.20(1H,t,J=9Hz), 8.30(1H,t,J=3Hz).

#### 実施例 59

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と3-ブロモピリジンをういて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-ピリジル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 60

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と4-ブロモピリジンをういて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-ピリジル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 61

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と4-ブロモトルエン 1.28g をういて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/4 水付加物 33mg を得た。

融点 134-136 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.40-1.50(1H, m), 1.52-1.71(2H,m), 1.82-1.90(1H,m), 2.04(1 H,brs), 2.27(3H,s), 2.61-3.18(6H,m), 3.91(1H, d,J=9Hz), 4.15(1H,d,J=9Hz), 7.18(2H,d,J=9Hz), 7.45(2H,d,J=9Hz). 実施例 62

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモエチルベンゼンをういて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-エチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 63

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモプロピルベンゼンをういて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-プロピルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 64

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモイソプロピルベンゼンをういて実施例 1 と同様の方法で

(1 H, t, J=8Hz), 8.20 (1 H, t, J=9Hz), 8.30 (1 H, t, J=3Hz).

#### Working Example 59

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 3 -bromo pyridine (R ) - obtains 3 &apos; - (3 -pyridyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 60

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -bromo pyridine (R ) - obtains 3 &apos; - (4 -pyridyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 61

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 4 -bromo toluene 1.28g (R ) - 3 &apos; - (4 -methylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1/4 water adduct 33mg .

melting point 134-136deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.40 - 1.50 (1 H, m ), 1.52 - 1.71 (2 H, m ), 1.82 - 1.90 (1 H, m ), 2.04 (1 H, brs ), 2.27 (3 H, s ), 2.61 - 3.18 (6 H, m ), 3.91 (1 H, d, J=9Hz ), 4.15 (1 H, d, J=9Hz ), 7.18 (2 H, d, J=9Hz ), 7.45 (2 H, d, J=9Hz ). Working Example 62

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -bromoethyl benzene (R ) - obtains 3 &apos; - (4 -ethyl phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 63

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -bromo propyl benzene (R ) - obtains 3 &apos; - (4 -propyl phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 64

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -bromo



反応を行い、(R)-3'-(4-イソプロピルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 65

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54gと3-ブロモトルエン 1.28gを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/10 水付加物 0.23gを得た。

融点 104-106 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.41-1.52(1H, m), 1.54-1.72(2H,m), 1.80-1.90(1H,m), 2.03(1H,brs), 2.31(3H,s), 2.59-3.08(6H,m), 3.92(1H, d,J=9Hz), 4.17(1H,d,J=9Hz), 6.94(1H,d,J=8Hz), 7.25(1H,t,J=8Hz), 7.37(1H,s), 7.40(1H,d,J=9Hz).

#### 実施例 66

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモエチルベンゼンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-エチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 67

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモプロピルベンゼンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-プロピルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 68

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモイソプロピルベンゼンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-イソプロピルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 69

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモオルトキシレンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点 178-179 deg C.

isopropyl benzene (R) - obtains 3'-(4-isopropyl phenyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 65

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] 0.54 g and making use of 3-bromo toluene 1.28g (R) - 3'-(3-methylphenyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] acquired 1/10 water adduct 0.23g.

melting point 104-106deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.41 - 1.52 (1 H, m), 1.54 - 1.72 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (1 H, m), 2.03 (1 H, brs), 2.31 (3 H, s), 2.59 - 3.08 (6 H, m), 3.92 (1 H, d, J=9Hz), 4.17 (1 H, d, J=9Hz), 6.94 (1 H, d, J=8Hz), 7.25 (1 H, t, J=8Hz), 7.37 (1 H, s), 7.40 (1 H, d, J=9Hz).

#### Working Example 66

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3-bromoethyl benzene (R) - obtains 3'-(3-ethyl phenyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 67

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3-bromopropyl benzene (R) - obtains 3'-(3-propyl phenyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 68

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 3-bromoisopropyl benzene (R) - obtains 3'-(3-isopropyl phenyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 69

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 4-bromo-ortho xylene (R) - acquired 3'-(3 and 4-dimethylphenyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

melting point 178-179deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.54-1.89(3H,m), 2.14-2.24(2H,m), 2.25(3H,s), 2.29(3H,s), 2.87-3.25(5H,m), 3.36-3.48(1H,m), 3.79-3.89(1H,m), 4.09(1H,d,J=9Hz), 7.14(1H,d,J=8Hz), 7.24(1H,d,J=8Hz), 7.32(1H,s)

#### 実施例 70

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3,4-ジエチルプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジエチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 71

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3,4-ジクロロプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジクロロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点 198-200 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.53-1.86(3H,m), 2.10-2.23(2H,m), 2.85-3.04(4H,m), 3.08-3.21(1H,m), 3.38(1H,d,J=14Hz), 3.78-3.84(1H,m), 4.07(1H,d,J=9Hz), 7.41-7.49(2H,m), 7.65(1H,d,J=2Hz).

#### 実施例 72

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3,4-ジフルオロプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジフルオロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 73

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 3,4-ジメトキシプロモベンゼン 1.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジメトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。

この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(3,4-ジメトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.12g を得た。

(R)-3'-(3,4-ジメトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オ

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de: 1.54 - 1.89 (3 H, m ), 2.14 - 2.24 (2 H, m ), 2.25 (3 H, s ), 2.29 (3 H, s ), 2.87 - 3.25 (5 H, m ), 3.36 - 3.48 (1 H, m ), 3.79 - 3.89 (1 H, m ), 4.09 (1 H, d, J=9Hz ), 7.14 (1 H, d, J=8Hz ), 7.24 (1 H, d, J=8Hz ), 7.32 (1 H, s )

#### Working Example 70

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 3 and 4 -diethyl bromobenzene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 and 4 -diethyl phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 71

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 3 and 4 -dichloro bromobenzene (R ) - acquired 3 &apos; - (3 and 4 -dichlorophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

melting point 198-200deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de: 1.53 - 1.86 (3 H, m ), 2.10 - 2.23 (2 H, m ), 2.85 - 3.04 (4 H, m ), 3.08 - 3.21 (1 H, m ), 3.38 (1 H, d, J=14Hz ), 3.78 - 3.84 (1 H, m ), 4.07 (1 H, d, J=9Hz ), 7.41 - 7.49 (2 H, m ), 7.65 (1 H, d, J=2Hz ) .

#### Working Example 72

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 3 and 4 -difluoro bromobenzene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 and 4 -difluoro phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 73

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 3 and 4 -dimethoxy bromobenzene 1.6g (R ) - acquired free base of 3 &apos; - (3 and 4 -dimethoxy phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

Melting this crystal in ethanol , it filtered crystal which itprecipitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution , (R ) - acquired 3 &apos; - (3 and 4 -dimethoxy phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.1 2g.

(R ) - data : of 3 &apos; - (3 and 4 -dimethoxy phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine

ン]塩酸塩のデータ:

融点 262-264 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.99(3H, m), 2.05-2.15(1H,m), 2.40(1H,brs), 3.12-3.40(4 H,m), 3.62(2H,dd,J=15Hz,22Hz), 3.74(3H,s), 3.76(3H,s), 4.08(1H,d,J=9Hz), 4.24(1H,d,J=10 Hz), 6.93-7.00(2H,m), 7.29(1H,d,J=2Hz), 10.65 (1H,brs).

#### 実施例 74

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-クロロ-5-ブロモトルエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-クロロ-3-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 75

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-クロロ-4-ブロモトルエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-クロロ-4-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 76

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 5-ブロモインダン 1.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(インダン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.12g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.84-1.99(4H,m), 2.01-2.08(4H,m), 2.80-2.83(4H,m), 3.18-3.33(3H,m), 3.61-3.62(2H,m), 4.06-4.09(1H,m), 4.22-4.24(1 H,m), 7.23(1H,d,J=8Hz), 7.29(1H,d,J=8Hz), 7.40(1H,s), 10.32(1H,brs).

#### 実施例 77

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 5-ブロモ-1,3-ベンゾジオキサラン 1.51g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,3-ベンゾジオキサラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/4 水和物 0.38g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-1.94(3H,m), 2.01-2.09(1H,m), 2.36(1H,m), 3.08-3.35(4H,m), 3.58 (2H,dd,J=14Hz,25Hz), 4.03(1H,d,J=10Hz), 4.18 (1H,d,J=9Hz), 6.00(2H,s), 6.85(1H,dd,J=2Hz,8 Hz), 6.93(1H,d,J=8Hz), 7.24(1H,d,J=2Hz), 10.

-2'&on ] acetate

melting point 262-264deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.80 - 1.99 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.40 (1 H, brs), 3.12 - 3.40 (4 H, m), 3.62 (2 H, dd, J=15Hz, 22Hz), 3.74 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 4.08 (1 H, d, J=9Hz), 4.24 (1 H, d, J=10Hz), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 7.29 (1 H, d, J=2Hz), 10.65 (1 H, brs).

#### Working Example 74

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -chloro -5-bromo toluene (R) - obtains 3 &on ] - (4 -chloro -3-methylphenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2&on ] .

#### Working Example 75

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -chloro -4-bromo toluene (R) - obtains 3 &on ] - (3 -chloro -4-methylphenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2&on ] .

#### Working Example 76

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] 0.54 g and making use of 5 -bromo indane 1.7g (R) - acquired 3 &on ] - (indane -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2&on ] acetate 0.1 2g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.84 - 1.99 (4 H, m), 2.01 - 2.08 (4 H, m), 2.80 - 2.83 (4 H, m), 3.18 - 3.33 (3 H, m), 3.61 - 3.62 (2 H, m), 4.06 - 4.09 (1 H, m), 4.22 - 4.24 (1 H, m), 7.23 (1 H, d, J=8Hz), 7.29(1 H, d, J=8Hz), 7.40 (1 H, s), 10.32 (1 H, brs).

#### Working Example 77

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] 0.54 g and making use of 5 -bromo -1, 3- benzo dioxolane 1.51g (R) - acquired 3 &on ] - (1 and 3 -benzo dioxolane -5-yl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -oxazolidine -2&on ] acetate 1/4 hydrate 0.38g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.79 - 1.94 (3 H, m), 2.01 - 2.09 (1 H, m), 2.36 (1 H, m), 3.08 - 3.35 (4 H, m), 3.58 (2 H, dd, J=14Hz, 25Hz), 4.03 (1 H, d, J=10Hz), 4.18 (1 H, d, J=9Hz), 6.00 (2 H, s), 6.85 (1 H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.93 (1 H, d, J=8Hz), 7.24 (1 H, d, J=2Hz),

## 74(1H,brs).実施例 78

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 79

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン 1.61g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/2 水和物 0.05g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.92(3H,m), 2.04-2.10(1H,m), 2.37(1H,m), 3.10-3.38(4H,m), 3.61(2H,dd,J=14Hz,22Hz), 4.04(1H,d,J=9Hz), 4.18-4.28(5H,m), 6.88(1H,d,J=9Hz), 6.98(1H,dd,J=3Hz,9Hz), 7.09(1H,d,J=3Hz), 10.68(1H,brs).

## 実施例 80

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモニトロベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-ニトロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 81

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 4-フルオロブロモベンゼン 1.31g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-フルオロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/5 水付加物 0.32g を得た。

融点 155-157 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40-1.50(1H,m), 1.52-1.70(2H,m), 1.80-1.91(1H,m), 2.05(1H,brs), 2.60-3.14(6H,m), 3.93(1H,d,J=9Hz), 4.18(1H,d,J=9Hz), 7.21-7.26(2H,m), 7.57-7.60(2H,m).

## 実施例 82

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 4-クロロブロモベンゼン 1.4g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-クロロフェニル)スピロ

## 10.74(1 H, brs ).Working Example 78

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5, 6, 7, 8-tetrahydro naphthalene (R) - obtains 3 &apos; - (5, 6, 7 and 8 -tetrahydro naphthalene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 79

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 6 -bromo -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine 1.61g (R) - acquired 3 &apos; - (2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/dihydrate 0.05g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.75 - 1.92 (3 H, m ), 2.04 - 2.10 (1 H, m ), 2.37 (1 H, m ), 3.10 - 3.38 (4 H, m ), 3.61 (2 H, dd, J=14Hz, 22Hz ), 4.04 (1 H, d, J=9Hz ), 4.18 - 4.28 (5 H, m ), 6.88 (1 H, d, J=9Hz ), 6.98 (1 H, dd, J=3Hz, 9Hz ), 7.09 (1 H, d, J=3Hz ), 10.68 (1 H, brs ).

## Working Example 80

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -bromo nitrobenzene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -nitrophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 81

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 4 -fluoro bromobenzene 1.31 g (R) - 3 &apos; - (4 -fluorophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1/5 water adduct 0.32g.

melting point 155-157deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz, DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.40 - 1.50 (1 H, m ), 1.52 - 1.70 (2 H, m ), 1.80 - 1.91 (1 H, m ), 2.05 (1 H, brs ), 2.60 - 3.14 (6 H, m ), 3.93 (1 H, d, J=9Hz ), 4.18 (1 H, d, J=9Hz ), 7.21 - 7.26 (2 H, m ), 7.57 - 7.60 (2 H, m ).

## Working Example 82

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 4 -chloro bromobenzene 1.4g (R) - 3 &apos; - (4

[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/5 水付加物 0.43g を得た。

融点 173-175 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40-1.50(1H, m), 1.53-1.70(2H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.06(1H, brs), 2.63-3.16(6H, m), 3.94(1H, d, J=10Hz), 4.18(1H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.59(2H, d, J=9Hz).

#### 実施例 83

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 1,4-ジブロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-ブロモフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 84

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 4-メトキシブロモベンゼン 1.4g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/2 水付加物 0.40g を得た。

融点 154-156 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40-1.48(1H, m), 1.52-1.64(2H, m), 1.82-1.92(1H, m), 2.04(1H, brs), 2.62-3.18(6H, m), 3.73(3H, s), 3.90(1H, d, J=9Hz), 4.14(1H, d, J=9Hz), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.46(2H, d, J=9Hz). 実施例 85

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-シアノブロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-シアノフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 86

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモアセトフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-アセチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 87

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,

-chlorophenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1/5 water adduct 0.43g.

melting point 173-175deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.40 - 1.50 (1 H, m ), 1.53 - 1.70 (2 H, m ), 1.80 - 1.90 (1 H, m ), 2.06 (1 H, brs ), 2.63 - 3.16 (6 H, m ), 3.94 (1 H, d, J=10Hz ), 4.18 (1 H, d, J=9Hz ), 7.44 (2 H, d, J=9Hz ), 7.59 (2 H, d, J=9Hz ).

#### Working Example 83

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 1 and 4 -dibromobenzene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -bromophenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 84

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 4 -methoxy bromobenzene 1.4g (R) - 3 &apos; - (4 -methoxyphenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1/2 water adduct 0.40g.

melting point 154-156deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.40 - 1.48 (1 H, m ), 1.52 - 1.64 (2 H, m ), 1.82 - 1.92 (1 H, m ), 2.04 (1 H, brs ), 2.62 - 3.18 (6 H, m ), 3.73 (3 H, s ), 3.90 (1 H, d, J=9Hz ), 4.14 (1 H, d, J=9Hz ), 6.95 (2 H, d, J=9Hz ), 7.46 (2 H, d, J=9Hz ). Working Example 85

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -cyano bromobenzene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -cyanophenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 86

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -bromo acetophenone (R) - obtains 3 &apos; - (4 -acetyl phenyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 87

It reacts with method which is similar to Working Example 1,

5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-フルオロプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-フルオロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3',5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 88

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 3-クロロプロモベンゼン 1.4g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-クロロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/4 水付加物 0.30g を得た。

融点 167-169 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40-1.49(1H, m), 1.55-1.72(2H,m), 1.80-1.90(1H,m), 2.05(1 H,brs), 2.60-3.16(6H,m), 3.95(1H,d,J=9Hz), 4.21(1H,d,J=9Hz), 7.18(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.40(1H,t,J=8Hz), 7.53(1H,d,J=8Hz), 7.68(1H,s).

#### 実施例 89

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 1,3-ジプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-プロモフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 90

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 3-ブロモアニソール 1.4g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.11g を得た。

融点 121-123 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.39-1.49(1H, m), 1.50-1.62(1H,m), 1.62-1.72(1H,m), 1.78-1.98(1H,m), 2.02(1H,brs), 2.62-2.79(4H,m), 3.00(2H,brs), 3.75(3H,s), 3.92(1H,d,J=10Hz), 4.16(1H,d,J=9Hz), 6.70(1H,dd,J=2Hz,8Hz), 7.12(1 H,dd,J=2Hz,8Hz), 7.19(1H,t,J=2Hz), 7.27(1H,t, J=8Hz).

#### 実施例 91

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-ニトロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ニトロ-2-チエニル)スピロ[1

(-)-(S)-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] with making use of 3 -fluoro bromobenzene (R ) - obtains 3 &apos;- (3 -fluorophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3&apos; 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ].

#### Working Example 88

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S )-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] 0.54 g and making use of 3 -chloro bromobenzene 1.4g (R ) - 3 &apos;- (3 -chlorophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] acquired 1/4 water adduct 0.30g.

melting point 167-169deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.40 - 1.49 (1 H, m ), 1.55 - 1.72 (2 H, m ), 1.80 - 1.90 (1 H, m ), 2.05 (1 H, brs ),2.60 - 3.16 (6 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=9Hz ), 4.21 (1 H, d, J=9Hz ), 7.18 (1 H, dt, J=1Hz , 8Hz ), 7.40 (1 H, t, J=8Hz ), 7.53 (1 H, d, J=8Hz ), 7.68 (1 H, s ).

#### Working Example 89

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S )-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] with making use of 1 and 3 -dibromobenzene (R ) - obtains 3 &apos;- (3 -bromophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ].

#### Working Example 90

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S )-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] 0.54 g and making use of 3 -bromo anisol 1.4g (R ) - 3 &apos;- (3 -methoxyphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] acquired 0.11 g.

melting point 121-123deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO

-d<sub>6</sub>);de: 1.39 - 1.49 (1 H, m ), 1.50 - 1.62 (1 H, m ), 1.62 - 1.72 (1 H, m ), 1.78 -1.98 (1 H, m ), 2.02 (1 H, brs ), 2.62 - 2.79 (4 H, m ), 3.00 (2 H, brs ), 3.75 (3 H, s ), 3.92 (1 H, d, J=10Hz ), 4.16 (1 H, d, J=9Hz ),6.70 (1 H, dd, J=2Hz , 8Hz ), 7.12 (1 H, dd, J=2Hz , 8Hz ), 7.19 (1 H, t, J=2Hz ), 7.27 (1 H, t, J=8Hz ).

#### Working Example 91

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S )-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos;-oxazolidine -2&apos;-on ] with making use of 2 -bromo -5-nitro thiophene (R ) - obtains 3 &apos;- (5 -nitro -2-

-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 92

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-アセチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 93

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-フルオロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-フルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 94

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-クロロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 95

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2,4-ジブロモチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 96

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-クロロ-5-メチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-クロロ-5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 97

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-クロロ-4-メチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-4-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 98

thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 92

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-acetyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -acetyl -2-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 93

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-fluoro thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -fluoro -2-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 94

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-chloro thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -chloro -2-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 95

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 and 4 -dibromo thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -bromo -2-thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 96

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -4-chloro -5-methyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (4 -chloro -5-methyl -2- thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 97

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5-chloro -4- methyl thiophene (R) - obtains 3 &apos; - (5 -chloro -4- methyl -2- thienyl) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 98



(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と(5-ブロモ-2-チエニル)メタノールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ヒドロキシメチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 99

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-(メトキシメチル)チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-(メトキシメチル)-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 100

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-(エトキシメチル)チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-(エトキシメチル)-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 101

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 102

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-メチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 103

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-エチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 104

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-フルオロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-フルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリ

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of (5 -bromo -2-thienyl ) methanol (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -hydroxymethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 99

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 2 -bromo -5- making use of (methoxymethyl ) thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 - (methoxymethyl ) - 2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 100

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 2 -bromo -5- making use of (ethoxymethyl ) thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 - (ethoxymethyl ) - 2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 101

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 102

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5-methyl thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -methyl -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 103

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5-ethyl thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -ethyl -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 104

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -5-fluoro thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -fluoro -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -



ジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 105

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-クロロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 106

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2,5-ジブロモチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 107

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-メチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 108

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-エチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 109

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-フルオロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-フルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 110

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-4-クロロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 111

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-メチルチ

-thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 105

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -bromo -5-chloro thiophene (R) - obtains 3 &on ] - (5 -chloro -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 106

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 and 5 -dibromo thiophene (R) - obtains 3 &on ] - (5 -bromo -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 107

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -bromo -4-methyl thiophene (R) - obtains 3 &on ] - (4 -methyl -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 108

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -bromo -4-ethyl thiophene (R) - obtains 3 &on ] - (4 -ethyl -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 109

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -bromo -4-fluoro thiophene (R) - obtains 3 &on ] - (4 -fluoro -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 110

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] with making use of 2 -bromo -4-chloro thiophene (R) - obtains 3 &on ] - (4 -chloro -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ] -thiazolidine -2'&on ]。

#### Working Example 111

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ]

オフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 112

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-エチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 113

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-クロロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 114

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を用いて実施例 39 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 115

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 116

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]と 4-ブロモ-オルトキシレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 117

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]と 3,4-ジクロロプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジクロロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

-thiazolidine -2'&on ] with making use of 2 -bromo -5-methyl thiophene (R ) - obtains 3 &on ; - (5 -methyl -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

#### Working Example 112

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] with making use of 2 -bromo -5-ethyl thiophene (R ) - obtains 3 &on ; - (5 -ethyl -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

#### Working Example 113

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] with making use of 2 -bromo -5-chloro thiophene (R ) - obtains 3 &on ; - (5 -chloro -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

#### Working Example 114

It reacts with method which is similar to Working Example 39, (R ) - making use of 3 &on ; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] (R ) - obtains 3 &on ; - (5 -bromo -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

#### Working Example 115

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] with making use of 2 -bromonaphthalene (R ) - obtains 3 &on ; - (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

#### Working Example 116

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] with making use of 4 -bromo -ortho xylene (R ) - obtains 3 &on ; - (3 and 4 -dimethylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

#### Working Example 117

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S ) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] with making use of 3 and 4 -dichloro bromobenzene (R ) - obtains 3 &on ; - (3 and 4 -dichlorophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&on ; -thiazolidine -2'&on ; -on ] .

## 実施例 118

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 119

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54gと 4-ブロモ-トリフルオロメチルベンゼン 1.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-トリフルオロメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]1/4 水付加物 0.13gを得た。

融点 195-197 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.40-1.50(1H, m), 1.55-1.71(2H,m), 1.81-1.93(1H,m), 2.08(1 H,brs), 2.64-3.20(6H,m), 4.01(1H,d,J=9Hz), 4.26(1H,d,J=9Hz), 7.75(2H,d,J=9Hz), 7.79(2H,d,J=9Hz).

## 実施例 120

(R)-3'-(5-シアノ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を無水エタノール中に溶解させ、氷冷下で塩酸ガスを飽和するまで吹き込む。

その後加熱還流させ、濃縮して析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-メトキシカルボニル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を得る。

## 実施例 121

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 2-ブロモ-5-メチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

## 実施例 122

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 2-ブロモ-5-エチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

## 実施例 123

## Working Example 118

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] with 2 -bromo benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (benzo [b ] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] .

## Working Example 119

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 4 -bromo -trifluoromethyl benzene 1.7g (R ) - 3 &apos; - (4 -trifluoromethyl phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 1/4 water adduct 0.1 3g.

melting point 195-197deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (400 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ: 1.40 - 1.50 (1 H, m ), 1.55 - 1.71 (2 H, m ), 1.81 - 1.93 (1 H, m ), 2.08 (1 H, brs ), 2.64 - 3.20 (6 H, m ), 4.01 (1 H, d, J=9Hz ), 4.26 (1 H, d, J=9Hz ), 7.75 (2 H, d, J=9Hz ), 7.79 (2 H, d, J=9Hz ).

## Working Example 120

(R ) - Melting 3 &apos; - (5 -cyano -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] in anhydrous ethanol , until saturated itdoes hydrochloric acid gas with under ice cooling , it blows.

After that heating and refluxing doing, concentrating, it filters crystal which it precipitated, (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -methoxycarbonyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate .

## Working Example 121

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 2 -bromo -5-methyl thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -methyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] .

## Working Example 122

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 2 -bromo -5-ethyl thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -ethyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] .

## Working Example 123

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 2-ブロモ-5-クロロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 124

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を用いて実施例 39 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 125

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 2-ブロモナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 126

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 4-ブロモ-オルトキシレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 127

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 3,4-ジクロロブロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジクロロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 128

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 2-ブロモベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 129

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 2 -bromo -5-chloro thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -chloro -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 124

It reacts with method which is similar to Working Example 39, (R ) - making use of 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] (R ) - obtains 3 &apos; - (5 -bromo -2-thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 125

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 2 -bromonaphthalene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 126

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 4 -bromo -ortho xylene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 and 4 -dimethylphenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 127

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 3 and 4 -dichloro bromobenzene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 and 4 -dichlorophenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 128

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with 2 -bromo benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (benzo [b ] thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 129

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -thiazolidine

オクタン-3,5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 130

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]と 2-ブロモチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-チオン]を得る。

#### 実施例 131

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-3-メチルチオフェン 1.3g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチルチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/2 水和物 0.26g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-1.94(3H,m), 2.01-2.09(1H,m), 2.05(3H,s), 2.42(1H,m), 3.09-3.35(4H,m), 3.55-3.61(2H,m), 3.95(1H,d,J=9Hz), 4.02(1H,d,J=9Hz), 6.84(1H,d,J=5Hz), 7.33(1H,d,J=5Hz), 10.78(1H,brs).

#### 実施例 132

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 133

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.35g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.82-1.88(4H,m), 2.06-2.09(1H,m), 3.15-3.20(6H,m), 3.59-3.62(2H,m), 4.02-4.04(1H,m), 4.18-4.20(1H,m), 4.50-4.54(2H,m), 6.78(1H,d,J=8Hz), 7.18(1H,dd,J=8.4Hz), 7.44(1H,s), 10.19(1H,brs).

#### 実施例 134

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 6-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2,3-ジヒド

-2'-on ]

#### Working Example 130

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ] with making use of 2 -bromo thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -thione ].

#### Working Example 131

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 2 -bromo -3- methyl thiophene 1.3g (R ) - acquired 3 &apos; - (3 -methyl thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/dihydrate 0.26g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>) ;δ: 1.79 - 1.94 (3 H, m ), 2.01 - 2.09 (1 H, m ), 2.05 (3 H, s ), 2.42 (1 H, m ), 3.09 - 3.35 (4 H, m ), 3.55 - 3.61 (2 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=9Hz ), 4.02 (1 H, d, J=9Hz ), 6.84 (1 H, d, J=5Hz ), 7.33 (1 H, d, J=5Hz ), 10.78 (1 H, brs ).

#### Working Example 132

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 2 -bromo -5- making use of (trifluoromethyl ) thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (5 - (trifluoromethyl ) thiophene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 133

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and 5 -bromo -2, 3- dihydro benzo making use of [b ] furan 1.5g (R ) -acquired 3 &apos; - (2 and 3 -dihydro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.35g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>) ;δ: 1.82 - 1.88 (4 H, m ), 2.06 - 2.09 (1 H, m ), 3.15 - 3.20 (6 H, m ), 3.59 - 3.62 (2 H, m ), 4.02 - 4.04 (1 H, m ), 4.18 - 4.20 (1 H, m ), 4.50 - 4.54 (2 H, m ), 6.78 (1 H, d, J=8Hz ), 7.18(1 H, dd, J=8.4Hz ), 7.44 (1 H, s ), 10.19 (1 H, brs ).

#### Working Example 134

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and 6 -bromo -2, 3- dihydro benzo making use of [b ] furan 1.5g (R ) -acquired 3

ロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.25g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.93(3H,m), 2.00-2.10(1H,m), 2.35-2.40(1H,m), 3.10-3.40(6H,m), 3.50-3.62(2H,m), 4.06(1H,d,J=9Hz), 4.20(1H,d,J=9Hz), 4.53(2H,t,J=8Hz), 6.94(1H,d,J=7Hz), 7.04(1H,s), 7.22(1H,d,J=8Hz), 10.97(1H,brs).

#### 実施例 135

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 5-ブロモベンゾ[b]フラン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.13g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.76-1.92(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.40-2.45(1H,m), 3.10-3.35(4H,m), 3.56-3.70(2H,m), 4.17(1H,d,J=9Hz), 4.31(1H,d,J=10Hz), 6.99(1H,t,J=2Hz), 7.53(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.64(1H,d,J=9Hz), 7.78(1H,d,J=2Hz), 8.02(1H,d,J=2Hz), 11.02(1H,brs).

#### 実施例 136

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 6-ブロモベンゾ[b]フラン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ[b]フラン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.13g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.93(3H,m), 2.00-2.10(1H,m), 2.35-2.40(1H,m), 3.10-3.40(6H,m), 3.50-3.62(2H,m), 4.06(1H,d,J=9Hz), 4.20(1H,d,J=9Hz), 4.53(2H,t,J=8Hz), 6.94(1H,d,J=7Hz), 7.04(1H,s), 7.22(1H,d,J=8Hz), 10.97(1H,brs).

#### 実施例 137

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 5-ブロモ-2-メチルベンゾ[b]フラン 2.64g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を 1.2g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.76-1.93(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.44(3H,s), 2.35-2.40(1H,m), 3.18-3.40(4H,m), 3.58-3.70(2H,m), 4.16(1H,d,J=9Hz), 4.30(1H,d,J=9Hz), 6.61(1H,d,J=1Hz), 7.42(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.52(1H,d,J=9Hz), 7.66(1

&ap; - (2 and 3 -dihydro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] acetate 0.25g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.75 - 1.93 (3 H, m ), 2.00 - 2.10 (1 H, m ), 2.35 - 2.40 (1 H, m ), 3.10 - 3.40 (6 H, m ), 3.50 - 3.62 (2 H, m ), 4.06 (1 H, d, J=9Hz ), 4.20 (1 H, d, J=9Hz ), 4.53 (2 H, t, J=8Hz ), 6.94 (1 H, d, J=7Hz ), 7.04 (1 H, s ), 7.22 (1 H, d, J=8Hz ), 10.97 (1 H, brs ).

#### Working Example 135

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] 0.54 g and 5 -bromo benzo making use of [b ] furan 1.5g (R) -acquired 3 &ap; - (benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] acetate 0.1 3g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.76 - 1.92 (3 H, m ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ), 2.40 - 2.45 (1 H, m ), 3.10 - 3.35 (4 H, m ), 3.56 - 3.70 (2 H, m ), 4.17 (1 H, d, J=9Hz ), 4.31 (1 H, d, J=10Hz ), 6.99 (1 H, t, J=2Hz ), 7.53 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz ), 7.64 (1 H, d, J=9Hz ), 7.78 (1 H, d, J=2Hz ), 8.02 (1 H, d, J=2Hz ), 11.02 (1 H, brs ).

#### Working Example 136

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] 0.54 g and 6 -bromo benzo making use of [b ] furan 1.5g (R) -acquired 3 &ap; - (benzo [b ] furan -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] acetate 0.1 3g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.75 - 1.93 (3 H, m ), 2.00 - 2.10 (1 H, m ), 2.35 - 2.40 (1 H, m ), 3.10 - 3.40 (6 H, m ), 3.50 - 3.62 (2 H, m ), 4.06 (1 H, d, J=9Hz ), 4.20 (1 H, d, J=9Hz ), 4.53 (2 H, t, J=8Hz ), 6.94 (1 H, d, J=7Hz ), 7.04 (1 H, s ), 7.22 (1 H, d, J=8Hz ), 10.97 (1 H, brs ).

#### Working Example 137

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] 0.91 g and 5 -bromo -2- methyl benzo making use of [b ] furan 2.64g (R) - 1.2 g acquired 3 &ap; - (2 -methyl benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&ap; -oxazolidine -2&ap; -on ] acetate .

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.76 - 1.93 (3 H, m ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.35 - 2.40 (1 H, m ), 3.18 - 3.40 (4 H, m ), 3.58 - 3.70 (2 H, m ), 4.16 (1 H, d, J=9Hz ), 4.30 (1 H, d, J=9Hz ), 6.61 (1 H, d, J=1Hz ), 7.42 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz ), 7.52 (1 H, d, J=9Hz ),

H,d,J=2Hz), 10.64(1H,brs).

#### 実施例 138

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-2-メチルベンゾ[b]フランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]フラン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 139

メチル N-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)カーバメートと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロンを用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 140

メチル N-(2-ブロモベンゾ[b]フラン-5-イル)カーバメートと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロンを用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 141

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.34g と 5-ブロモ-2-メチルベンゾ[b]チオフエン 0.85g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]チオフエン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 65mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.78-1.94(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.41(1H,m), 2.53(3H,s), 3.10-3.35(4H,m), 3.56-3.62(2H,m), 4.14(1H,d,J=9Hz), 4.31(1H,d,J=9Hz), 7.11(1H,s), 7.53(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.80(1H,d,J=2Hz), 7.86(1H,d,J=9Hz), 10.45(1H,brs).

#### 実施例 142

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.4g と 5-ブロモ-2-エチルベンゾ[b]チオフエン 1.0g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-エチルベンゾ[b]チオフエン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を 0.2g 得た。

7.66 (1 H, d, J=2Hz), 10.64 (1 H, brs ).

#### Working Example 138

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 6 -bromo -2- methyl benzo making use of [b ] furan (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -methyl benzo [b ] furan -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 139

It reacts with method which is similar to Working Example 38, making use of methyl N- (2 -chloro benzo [b ] furan -5-yl ) carbamate and (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -chloro benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 140

It reacts with method which is similar to Working Example 38, making use of methyl N- (2 -bromo benzo [b ] furan -5-yl ) carbamate and (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -bromo benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 141

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.34 g and 5 -bromo -2- methyl benzo making use of [b ] thiophene 0.85g (R ) -acquired 3 &apos; - (2 -methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 65mg .

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.78 - 1.94 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.41 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.10 - 3.35 (4 H, m), 3.56 - 3.62 (2 H, m), 4.14 (1 H, d, J=9Hz), 4.31 (1 H, d, J=9Hz), 7.11 (1 H, s), 7.53 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.80 (1 H, d, J=2Hz), 7.86 (1 H, d, J=9Hz), 10.45 (1 H, brs ).

#### Working Example 142

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.4 g and 5 -bromo -2- ethyl benzo making use of [b ] thiophene 1.0g (R ) - 0.2 g acquired 3 &apos; - (2 -ethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate .



<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30(3H, t, J=8Hz), 1.86-1.93(3H, m), 2.09-2.11(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.91(2H, m), 3.19-3.21(4H, m), 3.64-3.66(2H, m), 4.15(1H, d, J=8Hz), 4.32(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, s), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, s), 7.89(1H, d, J=8Hz), 10.39(1H, brs).

#### 実施例 143

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91g と 5-ブロモ-2-クロロベンゾ[b]チオフエン 2.1g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]チオフエン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を 0.27g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.76-1.98(3H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.45(1H, s), 3.17-3.40(4H, m), 3.58-3.67(2H, m), 4.17(1H, d, J=9Hz), 4.35(1H, d, J=9Hz), 7.58(1H, s), 7.66(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.95(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=9Hz), 10.41(1H, brs).

#### 実施例 144

メチル N-(2-ブロモベンゾ[b]チオフエン-5-イル)カーバメート 1.0g と(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン 0.8g を用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、3'-(2-ブロモベンゾ[b]チオフエン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を 0.35g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49-1.80(3H, m), 2.05-2.12(2H, m), 2.77-3.06(5H, m), 3.38(2H, d, J=15Hz), 3.84(1H, d, J=9Hz), 4.15(1H, d, J=9Hz), 7.29(1H, s), 7.58(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.70(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=2Hz).

#### 実施例 145

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1.0g と 5-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール 3.0g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 2 塩酸塩 2 水和物 0.15g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.82-1.91(3H, m), 2.08(1H, m), 2.32-2.40(2H, m), 3.17-3.21(3H, m), 3.32(3H, s), 3.57-3.66(2H, m), 4.08(1H, d, J=8Hz), 4.24(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, m), 7.49(2H, m), 10.6(1H, brs).

#### 実施例 146

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30(3H, t, J=8Hz), 1.86-1.93(3H, m), 2.09-2.11(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.91(2H, m), 3.19-3.21(4H, m), 3.64-3.66(2H, m), 4.15(1H, d, J=8Hz), 4.32(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, s), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, s), 7.89(1H, d, J=8Hz), 10.39(1H, brs).

#### Working Example 143

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-)-(S)-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and 5 -bromo -2- chloro benzo making use of [b ] thiophene 2.1g (R ) - 0.27 g acquired 3 &apos; - (2 -chloro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate .

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.76-1.98(3H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.45(1H, s), 3.17-3.40(4H, m), 3.58-3.67(2H, m), 4.17(1H, d, J=9Hz), 4.35(1H, d, J=9Hz), 7.58(1H, s), 7.66(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.95(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=9Hz), 10.41(1H, brs).

#### Working Example 144

It reacted with method which is similar to Working Example 38, making use of methyl N- (2 -bromo benzo [b ] thiophene -5-yl ) carbamate 1.0g and (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron 0.8g 0.35 g acquired 3 &apos; - (2 -bromo benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49-1.80(3H, m), 2.05-2.12(2H, m), 2.77-3.06(5H, m), 3.38(2H, d, J=15Hz), 3.84(1H, d, J=9Hz), 4.15(1H, d, J=9Hz), 7.29(1H, s), 7.58(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.70(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=2Hz).

#### Working Example 145

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-)-(S)-spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 1.0 g and making use of 5 -bromo -2- methyl benzothiazole 3.0g (R ) - acquired 3 &apos; - (2 -methyl benzothiazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] dihydrochloride dihydrate 0.1 5g.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.82-1.91(3H, m), 2.08(1H, m), 2.32-2.40(2H, m), 3.17-3.21(3H, m), 3.32(3H, s), 3.57-3.66(2H, m), 4.08(1H, d, J=8Hz), 4.24(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, m), 7.49(2H, m), 10.66(1H, brs).

#### Working Example 146



エチル N-(2-メチルベンゾオキサゾール-5-イル)カーバメート 1.7g と(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン 1.0g を用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、3'-(2-メチルベンゾオキサゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.15g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.42-1.72(3H,m), 1.82-1.89(1H,m), 2.07(1H,m), 2.60(3H,s), 2.61-2.78(4H,m), 2.97-3.05(2H,m), 3.99(1H,d,J=9Hz), 4.23(1H,d,J=9Hz), 7.58(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.66(1H,d,J=9Hz), 7.81(1H,d,J=2Hz).

#### 実施例 147

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 148

エチル N-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)カーバメート 1.7g と(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン 1.0g を用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、3'-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/3 水和物 0.10g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-1.94(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.44(1H,m), 2.60(3H,s), 3.16-3.40(4H,m), 3.60-3.66(2H,m), 4.17(1H,d,J=10Hz), 4.34(1H,d,J=10Hz), 7.49(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.69(1H,d,J=9Hz), 7.89(1H,d,J=2Hz), 10.72(1H,br s).

#### 実施例 149

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモベンゾチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾチアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 150

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾオキサゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサ

It reacted with method which is similar to Working Example 38, making use of ethyl N-(2-methyl benzoxazole-5-yl) carbamate 1.7g and (spiro [1-azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron 1.0g 3 &apos; - (2-methyl benzoxazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 0.15 g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.42 - 1.72 (3 H, m), 1.82 - 1.89 (1 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.60 (3 H, s), 2.61 - 2.78 (4 H, m), 2.97 - 3.05 (2 H, m), 3.99 (1 H, d, J=9Hz), 4.23 (1 H, d, J=9Hz), 7.58 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.66 (1 H, d, J=9Hz), 7.81 (1 H, d, J=2Hz).

#### Working Example 147

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -2-methyl benzothiazole (R) - obtains 3 &apos; - (2-methyl benzothiazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 148

It reacted with method which is similar to Working Example 38, making use of ethyl N-(2-methyl benzoxazole -6-yl) carbamate 1.7g and (spiro [1-azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron 1.0g acquired 3 &apos; - (2-methyl benzoxazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/trihydrate 0.1 0g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.79 - 1.94 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.44 (1 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.16 - 3.40 (4 H, m), 3.60 - 3.66 (2 H, m), 4.17 (1 H, d, J=10Hz), 4.34 (1 H, d, J=10Hz), 7.49 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.69 (1 H, d, J=9Hz), 7.89 (1 H, d, J=2Hz), 10.72 (1 H, brs).

#### Working Example 149

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo benzothiazole (R) - obtains 3 &apos; - (benzothiazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 150

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo benzoxazole (R) - obtains 3 &apos; - (benzoxazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine

サゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 151

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモベンゾチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾチアゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 152

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾオキサゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 153

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 4-ブロモチオアニソール 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メチルチオフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.45g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.82-1.91(3H,m), 2.08(1 H,m), 2.32-2.40(1H,m), 3.17-3.21(4H,m), 3.32(3H,s), 3.57-3.66(2H,m), 4.08(1H,d,J=8Hz), 4.24(1H,d,J=8Hz), 7.32(2H,m), 7.49(2H,m), 10.6(1H,brs).

#### 実施例 154

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-ブロモチオアニソールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチルチオフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 155

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 4-メタンスルホニルブロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メタンスルホニルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 156

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 3-メタンスルホニルブロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メタンスルホニルフ

-2&apos; -on ].

#### Working Example 151

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo benzothiazole (R ) - obtains 3 &apos; - (benzothiazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 152

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo benzoxazole (R ) - obtains 3 &apos; - (benzoxazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 153

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 4 -bromo thioanisol 1.5g (R ) - acquired 3 &apos; - (4 -methylthio phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.45g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); δ: 1.82 - 1.91 (3 H, m), 2.08 (1 H, m), 2.32 - 2.40 (1 H, m), 3.17 - 3.21 (4 H, m), 3.32 (3 H, s), 3.57 - 3.66 (2 H, m), 4.08 (1 H, d, J=8Hz), 4.24 (1 H, d, J=8Hz), 7.32 (2 H, m), 7.49 (2 H, m), 10.66 (1 H, brs).

#### Working Example 154

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 3 -bromo thioanisol (R ) - obtains 3 &apos; - (3 -methylthio phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 155

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 4 -methane sulfonyl bromobenzene (R ) - obtains 3 &apos; - (4 -methane sulfonyl phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 156

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 3 -methane sulfonyl bromobenzene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 -methane

エニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 157

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-1-メチルインドリンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチルインドリン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 158

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-1-メチルインドリンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチルインドリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 159

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-1-メチルインドリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチル-2-オキシインドリン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 160

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-1-メチルインドリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 161

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-1-メチルイサチンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチルイサチン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 162

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-1-メチルイサチンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチルイサチン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 163

sulfonyl phenyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 157

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -1-methyl indoline (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl indoline -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 158

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -1-methyl indoline (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl indoline -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 159

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -1-methyl indoline -2- on (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl -2-oxo indoline -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 160

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -1-methyl indoline -2- on (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl -2-oxo indoline -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 161

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -1-methyl isatin (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl isatin -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 162

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -1-methyl isatin (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl isatin -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 163

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-2-メチルベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 164

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-2-エチルベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-エチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 165

メチル N-(2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)カーバメートと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロンを用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 166

メチル N-(2-ブロモベンゾ[b]チオフェン-6-イル)カーバメートと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロンを用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ブロモベンゾ[b]チオフェン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 167

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54g と 6-ブロモ-3-メチルベンゾオキサゾリン-2-オン 1.56g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-2-オキソベンゾオキサゾリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1 水和物 0.23g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.80-1.85(3H,m), 1.91-1.93(1H,m), 2.42(1H,m), 3.19-3.20(3H,m), 3.34(3H,s), 3.59-3.64(3H,m), 4.10(1H,d,J=8Hz), 4.29(1H,d,J=8Hz), 7.29-7.34(2H,m), 7.63(1H,s), 10.62(1H,brs).

#### 実施例 168

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-3-メチルベンゾオキサゾリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-2-

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 6 -bromo -2- methyl benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -methyl benzo [b ] thiophene -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 164

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 6 -bromo -2- ethyl benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -ethyl benzo [b ] thiophene -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 165

It reacts with method which is similar to Working Example 38, making use of methyl N- (2 -chloro benzo [b ] thiophene -6-yl ) carbamate and (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -chloro benzo [b ] thiophene -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 166

It reacts with method which is similar to Working Example 38, making use of methyl N- (2 -bromo benzo [b ] thiophene -6-yl ) carbamate and (spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 2&apos; -oxirane ] -N1 ) tri hydro boron (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -bromo benzo [b ] thiophene -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 167

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 6 -bromo -3- methyl benzo oxazoline -2- on 1.56g (R ) - acquired 3 &apos; - (3 -methyl -2- oxo benzo oxazoline -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate monohydrate 0.23g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.80 - 1.85 (3 H, m), 1.91 - 1.93 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 3.19 - 3.20 (3 H, m), 3.34 (3 H, s), 3.59 - 3.64 (3 H, m), 4.10 (1 H, d, J=8Hz), 4.29 (1 H, d, J=8Hz), 7.29 - 7.34 (2 H, m), 7.63 (1 H, s), 10.62 (1 H, brs).

#### Working Example 168

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -3- methyl benzo oxazoline -2- on (R ) - obtains 3 &apos; - (3

オキソベンゾオキサゾリン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 169

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-1,2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,2-ベンゾイソキサゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 170

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-1,2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,2-ベンゾイソキサゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 171

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 172

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 173

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-1,2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 174

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモ-1,2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,2-ベンゾイソチアゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

-methyl -2- oxo benzo oxazoline -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 169

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -1, 2- benzo isoxazole (R) - obtains 3 &apos; - (1 and 2 -benzo isoxazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 170

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -1, 2- benzo isoxazole (R) - obtains 3 &apos; - (1 and 2 -benzo isoxazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 171

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -3- methyl -1, 2- benzo isoxazole (R) - obtains 3 &apos; - (3 -methyl -1, 2- benzo isoxazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 172

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -3- methyl -1, 2- benzo isoxazole (R) - obtains 3 &apos; - (3 -methyl -1, 2- benzo isoxazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 173

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -1, 2- benzo isothiazole (R) - obtains 3 &apos; - (1 and 2 -benzo isothiazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 174

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -1, 2- benzo isothiazole (R) - obtains 3 &apos; - (1 and 2 -benzo isothiazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

ン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 175

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と5-ブロモ-3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 176

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモ-3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 177

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と5-ブロモ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(2R)-3'-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 178

(R)-3'-(5-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.34g をメタノール 10ml に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 0.13g を加えて室温で4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出した。

有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濃縮して得られた結晶をイソプロパノールから再結晶を行い、(R)-3'-(5-(2-ヒドロキシエチル)-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を白色結晶として0.23g 得た。

融点 207-209 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58(3H,d,J=6Hz), 1.50-2.2(5H,m), 2.85-3.10(5H,m), 3.36(1H,d,J=15Hz), 3.76(1H,d,J=9Hz), 4.07(1H,d,J=9Hz), 5.04(1H,q,J=6Hz), 6.35(1H,d,J=4Hz), 6.75(1H,d,J=4Hz).

5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 175

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ] with making use of 5 -bromo -3-methyl -1, 2- benzo isothiazole (R) - obtains 3 ' - (3 -methyl -1, 2- benzo isothiazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ].

#### Working Example 176

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ] with making use of 6 -bromo -3-methyl -1, 2- benzo isothiazole (R) - obtains 3 ' - (3 -methyl -1, 2- benzo isothiazole -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ].

#### Working Example 177

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ] with making use of 5 -bromo -2, 1, 3- benzo oxadiazole (2 R) - obtains 3 ' - (2, 1 and 3 -benzo oxadiazole -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ].

#### Working Example 178

(R) - 3 ' - (5 -acetyl -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ] it melted 0.34 g in methanol 10ml , with the under ice cooling 4 hours it agitated with room temperature including sodium borohydride \* 0.13 g.

After reaction termination , it poured reaction mixture into aqueous potassium carbonate solution , extracted with chloroform .

It dried organic layer making use of magnesium sulfate , concentrated and crystal which is acquired it did recrystallization from isopropanol , 0.23 g itacquired (R) - with 3 ' - (5 - (2 -hydroxyethyl ) - 2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5'; -oxazolidine -2'; -on ] as white crystal .

melting point 207-209deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (3 H, d, J=6Hz), 1.50 - 2.22 (5 H, m), 2.85 - 3.10 (5 H, m), 3.36 (1 H, d, J=15Hz), 3.76 (1 H, d, J=9Hz), 4.07 (1 H, d, J=9Hz), 5.04 (1 H, q, J=6Hz), 6.35 (1 H, d, J=4Hz), 6.75 (1 H, d, J=4Hz).

## 実施例 179

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモフタリドを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(フタリド-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 180

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 6-ブロモフタリドを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(フタリド-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 181

4-メチルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.5g と 2-ブロモナフタレン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.2g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.99(3H,s), 1.73(2H,br s), 1.96(2H,brs), 3.26-3.35(4H,m), 3.69(2H,br s), 4.12-4.14(1H,m), 4.53-4.55(1H,m), 7.45-7.55(2H,m), 7.86-7.98(5H,m), 10.77(1H,brs).

## 実施例 182

4-メチルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.5g と 2-ブロモチオフェン 1.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.22g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.92(3H,s), 1.03-1.07(2H,m), 1.67-1.71(2H,m), 3.21-3.27(4H,m), 3.66(2H,brs), 3.94-3.97(1H,m), 4.41-4.43(1H,m), 6.62(1H,d,J=4Hz), 6.93(1H,t,J=4Hz), 7.12(1H,d,J=8Hz), 10.84(1H,brs).

## 実施例 183

4-メチルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.5g と 2-ブロモ-5-クロロチオフェン 1.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.15g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.90(3H,s), 1.69-1.71(2H,m), 1.86-1.89(2H,m), 3.20-3.22(4H,m), 3.65

## Working Example 179

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo phthalide (R) - obtains 3 &apos; - (phthalide -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 180

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo phthalide (R) - obtains 3 &apos; - (phthalide -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

## Working Example 181

It reacted with method which is similar to Working Example 1, 4 -methyl spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.5 g and making use of 2 -bromonaphthalene 1.5g 4 -methyl -3&apos; - acquired (2 -naphthyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.2g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 0.99 (3 H, s ), 1.73 (2 H, brs ), 1.96 (2 H, brs ), 3.26 - 3.35 (4 H, m ), 3.69 (2 H, brs ), 4.12- 4.14 (1 H, m ), 4.53 - 4.55 (1 H, m ), 7.45 - 7.55 (2 H, m ), 7.86 - 7.98 (5 H, m ), 10.77 (1 H, brs ).

## Working Example 182

It reacted with method which is similar to Working Example 1, 4 -methyl spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.5 g and making use of 2 -bromo thiophene 1.5g 4 -methyl -3&apos; - acquired (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.22g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 0.92 (3 H, s ), 1.03 - 1.07 (2 H, m ), 1.67 - 1.71 (2 H, m ), 3.21 - 3.27 (4 H, m ), 3.66 (2 H, brs ), 3.94 - 3.97 (1 H, m ), 4.41 - 4.43 (1 H, m ), 6.62 (1 H, d, J=4Hz ), 6.93 (1 H, t, J=4Hz ), 7.12 (1 H, d, J=8Hz ), 10.84 (1 H, brs ).

## Working Example 183

It reacted with method which is similar to Working Example 1, 4 -methyl spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.5 g and making use of 2 -bromo -5-chloro thiophene 1.7g 4 -methyl -3&apos; - acquired (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 0.1 5g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 0.90 (3 H, s ), 1.69 - 1.71 (2 H, m ), 1.86 - 1.89 (2 H, m ), 3.20 - 3.22



(2H,brs), 3.89-3.91(1H,m), 4.42-4.45(1H,m), 6.43(1H,d,J=4Hz), 6.99(1H,d,J=4Hz), 10.92(1H,brs).

#### 実施例 184

4-メチル-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.3gを用いて実施例 39 と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.19gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90-0.92(3H,s), 1.66-1.73(4H,m), 3.20-3.23(4H,m), 3.64-3.66(2H,m), 3.89-3.92(1H,m), 4.42-4.44(1H,m), 6.42(1H,d,J=4Hz), 7.90(1H,d,J=4Hz), 10.85(1H,brs).

#### 実施例 185

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,4'-ピロリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモナフタレン 1.5gを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、1'-(2-ナフテル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,4'-ピロリジン-2'-オン]0.36gを得た。

融点 151-153 deg C.

#### 実施例 186

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,4'-ピロリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモチオフェン 1.5gを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、1'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,4'-ピロリジン-2'-オン]塩酸塩 3/4 水和物 0.42gを得た。

融点 >270 deg C.

#### 実施例 187

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,4'-ピロリジン-2'-オン]0.54g と 2-ブロモ-5-クロロチオフェン 1.5gを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、1'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,4'-ピロリジン-2'-オン]0.47gを得た。

融点 140-142 deg C.

#### 実施例 188

(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ブロモナフタレン 2.59gを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(5S)-3'-(2-ナフテル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オ

(4 H, m), 3.65 (2 H, brs), 3.89 - 3.91 (1 H, m), 4.42 - 4.45 (1 H, m), 6.43 (1 H, d, J=4Hz), 6.99 (1 H, d, J=4Hz), 10.92 (1 H, brs).

#### Working Example 184

It reacted with method which is similar to Working Example 39, 4-methyl-3'-the(2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on] making use of 0.3 g 4-methyl-3'-acquired (5-bromo-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 5'-oxazolidine-2'-on] acetate 0.19g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ: 0.90 - 0.92 (3 H, s), 1.66 - 1.73 (4 H, m), 3.20 - 3.23 (4 H, m), 3.64 - 3.66 (2 H, m), 3.89 - 3.92 (1 H, m), 4.42 - 4.44 (1 H, m), 6.42 (1 H, d, J=4Hz), 7.90 (1 H, d, J=4Hz), 10.85 (1 H, brs).

#### Working Example 185

It reacted with method which is similar to Working Example 1, spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 4'-pyrrolidine-2'-on] 0.54 g and making use of 2-bromonaphthalene 1.5g 1'- (2-naphthyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 4'-pyrrolidine-2'-on] acquired 0.36 g.

melting point 151-153deg C.

#### Working Example 186

It reacted with method which is similar to Working Example 1, spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 4'-pyrrolidine-2'-on] 0.54 g and making use of 2-bromothiophene 1.5g acquired 1'- (2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 4'-pyrrolidine-2'-on] acetate 3/4 tetrahydrate 0.42g.

melting point >270deg C.

#### Working Example 187

It reacted with method which is similar to Working Example 1, spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 4'-pyrrolidine-2'-on] 0.54 g and making use of 2-bromo-5-chlorothiophene 1.5g 1'- (5-chloro-2-thienyl) spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane-3, 4'-pyrrolidine-2'-on] acquired 0.47 g.

melting point 140-142deg C.

#### Working Example 188

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (5S)-spiro [1-azabicyclo [3.2.1] octane-6, 5'-oxazolidine-2'-on] 0.91 g and making use of 2-bromonaphthalene 2.59g (5S)-acquired 3'- (2-naphthyl) spiro [1-azabicyclo [3.2.1] octane-6, 5'-



ン]塩酸塩 3/2 水和物 0.3g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.92(3H,m), 2.00-2.18(1H,m), 2.73-2.77(1H,m), 3.25-3.47(4H,m), 3.75-3.90(2H,m), 4.35-4.42(2H,m), 7.40-7.55(2H,m), 7.78-8.00(5H,m), 11.25(1H,s).

#### 実施例 189

(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ブロモチオフェン 2.04g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(5S)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/5 水和物 0.7g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.88(3H,m), 1.95-2.10(1H,m), 2.70-2.75(1H,m), 3.30-3.44(4H,m), 3.70-3.80(2H,m), 4.24(2H,dd,J=9Hz,17Hz), 6.52(1H,dd,J=1Hz,4Hz), 6.92(1H,dd,J=3Hz,5Hz), 7.12(1H,dd,J=1Hz,5Hz), 10.95(1H,brs).

#### 実施例 190

(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ヨード-5-クロロチオフェン 3.06g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(5S)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1 水和物 17mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.88(3H,m), 1.92-2.08(1H,m), 2.68-2.73(1H,m), 3.26-3.42(4H,m), 3.72-3.86(2H,m), 4.20(2H,dd,J=9Hz,26Hz), 6.31(1H,d,J=4Hz), 6.96(1H,d,J=4Hz), 11.03(1H,s).

#### 実施例 191

(5S)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.5g を用いて実施例 39 と同様の方法で反応を行い、(5S)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1 水和物 0.21g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.65-1.88(3H,m), 1.95-2.10(1H,m), 2.70-2.75(1H,m), 3.30-3.44(4H,m), 3.78(2H,dd,J=15Hz,29Hz), 4.21(2H,dd,J=19Hz,27Hz), 6.31(1H,d,J=4Hz), 7.07(1H,d,J=4Hz), 11.29(1H,s).

#### 実施例 192

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ブロモナフタレン 2.59g を用いて実施例 1 と同様の方法で反

-oxazolidine -2'&on ] acetate 3/dihydrate 0.3g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.70 - 1.92 (3 H, m), 2.00 - 2.18 (1 H, m), 2.73 - 2.77 (1 H, m), 3.25 - 3.47 (4 H, m), 3.75 - 3.90 (2 H, m), 4.35 - 4.42 (2 H, m), 7.40 - 7.55 (2 H, m), 7.78 - 8.00(5 H, m), 11.25 (1 H, s).

#### Working Example 189

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (5 S) -spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] 0.91 g and making use of 2 -bromo thiophene 2.04g (5 S) - acquired 3 &on ] - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] acetate 1/pentahydrate 0.7g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.70 - 1.88 (3 H, m), 1.95 - 2.10 (1 H, m), 2.70 - 2.75 (1 H, m), 3.30 - 3.44 (4 H, m), 3.70 - 3.80 (2 H, m), 4.24 (2 H, dd, J=9Hz, 17Hz ), 6.52 (1 H, dd, J=1Hz, 4Hz ), 6.92 (1 H, dd, J=3Hz, 5Hz ), 7.12 (1 H, dd, J=1Hz, 5Hz ), 10.95 (1 H, brs ).

#### Working Example 190

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (5 S) -spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] 0.91 g and making use of 2 -iodo -5-chloro thiophene 3.06g (5 S) - acquired 3 &on ] - (5 -chloro -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] acetate monohydrate 17mg .

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.70 - 1.88 (3 H, m), 1.92 - 2.08 (1 H, m), 2.68 - 2.73 (1 H, m), 3.26 - 3.42 (4 H, m), 3.72 - 3.86 (2 H, m), 4.20 (2 H, dd, J=9Hz, 26Hz ), 6.31 (1 H, d, J=4Hz ), 6.96 (1 H, d, J=4Hz ), 11.03 (1 H, s ).

#### Working Example 191

It reacted with method which is similar to Working Example 39, (5 S) - 3 &on ] - (2 -thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] making use of 0.5 g (5 S) - acquired 3 &on ] - (5 -bromo -2- thienyl ) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] acetate monohydrate 0.21g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.65 - 1.88 (3 H, m), 1.95 - 2.10 (1 H, m), 2.70 - 2.75 (1 H, m), 3.30 - 3.44 (4 H, m), 3.78 (2 H, dd, J=15Hz, 29Hz ), 4.21 (2 H, dd, J=19Hz, 27Hz ), 6.31 (1 H, d, J=4Hz ), 7.07 (1 H, d, J=4Hz ), 11.29 (1 H, s ).

#### Working Example 192

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (5 R) -spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&on ] 0.91 g and making use of 2

応を行い、(5R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 3/4 水和物 0.39g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.92(3H,m), 2.00-2.18(1H,m), 2.73-2.77(1H,m), 3.25-3.47(4H,m), 3.75-3.90(2H,m), 4.35-4.42(2H,m), 7.40-7.55(2H,m), 7.78-8.00(5H,m), 11.25(1H,s).

#### 実施例 193

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ブロモチオフェン 2.04g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/5 水和物 0.7g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.88(3H,m), 1.95-2.10(1H,m), 2.70-2.75(1H,m), 3.30-3.44(4H,m), 3.70-3.80(2H,m), 4.24(2H,dd,J=9Hz,17Hz), 6.52(1H,dd,J=1Hz,4Hz), 6.92(1H,dd,J=3Hz,5Hz), 7.12(1H,dd,J=1Hz,5Hz), 10.95(1H,brs).

#### 実施例 194

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 2-ヨード-5-クロロチオフェン 3.06g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1 水和物 0.49g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.88(3H,m), 1.92-2.08(1H,m), 2.68-2.73(1H,m), 3.26-3.42(4H,m), 3.72-3.86(2H,m), 4.20(2H,dd,J=9Hz,26Hz), 6.31(1H,d,J=4Hz), 6.96(1H,d,J=4Hz), 11.03(1H,s).

#### 実施例 195

(5R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.5g を用いて実施例 39 と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,5'-オキサゾリジン-2'-オン]41mg を得た。

融点 156-158 deg C.

#### 実施例 196

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55g と 2-ブロモ-6-メトキシナフタレン 1.78g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オク

-bromonaphthalene 2.59g (5 R) - acquired 3 &apos; - (2-naphthyl) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 3/tetrahydrate 0.39g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.70 - 1.92 (3 H, m), 2.00 - 2.18 (1 H, m), 2.73 - 2.77 (1 H, m), 3.25 - 3.47 (4 H, m), 3.75 - 3.90 (2 H, m), 4.35 - 4.42 (2 H, m), 7.40 - 7.55 (2 H, m), 7.78 - 8.00(5 H, m), 11.25 (1 H, s).

#### Working Example 193

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (5 R) -spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and making use of 2 -bromo thiophene 2.04g (5 R) - acquired 3 &apos; - (2 -thienyl) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/pentahydrate 0.7g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.70 - 1.88 (3 H, m), 1.95 - 2.10 (1 H, m), 2.70 - 2.75 (1 H, m), 3.30 - 3.44 (4 H, m), 3.70 - 3.80 (2 H, m), 4.24 (2 H, dd, J=9Hz, 17Hz), 6.52 (1 H, dd, J=1Hz, 4Hz), 6.92 (1 H, dd, J=3Hz, 5Hz), 7.12 (1 H, dd, J=1Hz, 5Hz), 10.95 (1 H, brs).

#### Working Example 194

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (5 R) -spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and making use of 2 -iodo -5-chloro thiophene 3.06g (5 R) - acquired 3 &apos; - (5 -chloro -2- thienyl) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate monohydrate 0.49g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.70 - 1.88 (3 H, m), 1.92 - 2.08 (1 H, m), 2.68 - 2.73 (1 H, m), 3.26 - 3.42 (4 H, m), 3.72 - 3.86 (2 H, m), 4.20 (2 H, dd, J=9Hz, 26Hz), 6.31 (1 H, d, J=4Hz), 6.96 (1 H, d, J=4Hz), 11.03 (1 H, s).

#### Working Example 195

It reacted with method which is similar to Working Example 39, (5 R) - 3 &apos; - (2 -thienyl) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] making use of 0.5 g (5 R) - 3 &apos; - (5 -bromo -2- thienyl) spiro [1 -azabicyclo [3.2 . 1] octane -6, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acquired 41 mg.

melting point 156-158deg C.

#### Working Example 196

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.55 g and making use of 2 -bromo -6-methoxy naphthalene 1.78g (R) - acquired 3 &apos; - (6 -methoxy naphthalene -2- yl) spiro [1 -azabicyclo

タン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.38gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.78-1.95(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.45(1H,m), 3.15-3.35(4H,m), 3.66(2H,dd,J=14Hz,23Hz), 3.86(3H,s), 4.21(1H,d,J=10Hz), 4.38(1H,d,J=10Hz), 7.18(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.31(1H,d,J=2Hz), 7.77-7.91(4H,m), 10.67(1H,brs). 実施例 197

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.55gと6-ブロモキノリン 1.56gを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(キノリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]2 塩酸塩 0.25gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.76-1.96(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.45(1H,m), 3.22-3.39(4H,m), 3.60-3.75(2H,m), 4.28(1H,d,J=10Hz), 4.46(1H,d,J=10Hz), 7.89(1H,m), 8.16(1H,s), 8.33(1H,d,J=9Hz), 8.42(1H,d,J=9Hz), 8.84(1H,d,J=9Hz), 9.08(1H,d,J=4Hz), 10.93(1H,brs).

#### 実施例 198

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と7-ブロモキノリンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(キノリン-7-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 199

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモイソキノリンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(イソキノリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 200

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と7-ブロモイソキノリンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(イソキノリン-7-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 201

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2-オンを用いて実施例 1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)スピロ[1-ア

[2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] acetate 0.38g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.78 - 1.95 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.45 (1 H, m), 3.15 - 3.35 (4 H, m), 3.66 (2 H, dd, J=14Hz, 23Hz), 3.86 (3 H, s), 4.21 (1 H, d, J=10Hz), 4.38 (1 H, d, J=10Hz), 7.18 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.31 (1 H, d, J=2Hz), 7.77 - 7.91 (4 H, m), 10.67 (1 H, brs). Working Example 197

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] 0.55 g and making use of 6 -bromo quinoline 1.56g (R) - acquired 3' - (quinoline -6-yl) spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] dihydrochloride 0.25g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de: 1.76 - 1.96 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.45 (1 H, m), 3.22 - 3.39 (4 H, m), 3.60 - 3.75 (2 H, m), 4.28 (1 H, d, J=10Hz), 4.46 (1 H, d, J=10Hz), 7.89 (1 H, m), 8.16 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, J=9Hz), 8.42 (1 H, d, J=9Hz), 8.84 (1 H, d, J=9Hz), 9.08 (1 H, d, J=4Hz), 10.93 (1 H, brs).

#### Working Example 198

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 7 -bromo quinoline (R) - obtains 3' - (quinoline -7-yl) spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 199

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 6 -bromo isoquinoline (R) - obtains 3' - (isoquinoline -6-yl) spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 200

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 7 -bromo isoquinoline (R) - obtains 3' - (isoquinoline -7-yl) spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ].

#### Working Example 201

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] with making use of 6 -bromo -1-methyl -3, 4- dihydro quinoline -2- on (R) - obtains 3' - (1 -methyl -2- oxo -3, 4- dihydro quinoline -6-yl) spiro [1

ザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 202

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と7-ブロモ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-7-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 203

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と7-ブロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-7-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 204

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 205

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54g と 6-ブロモ-3-メチルベンゾチアゾリン-2-オン 1.65g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 1/2 水和物 0.46g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.77-1.95(3H,m), 2.05-2.10(1H,m), 2.42(1H,m), 3.13-3.39(4H,m), 3.40(3H,s), 3.63(2H,dd,J=14Hz,26Hz), 4.12(1H,d,J=10Hz), 4.29(1H,d,J=10Hz), 7.37(1H,d,J=9Hz), 7.55(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.88(1H,d,J=2Hz), 10.79(1H,brs).

#### 実施例 206

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-3-メチルベンゾチアゾリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オ

-azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 02

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 7 -bromo -1-methyl -3, 4- dihydro quinoline -2- on (R) - obtains 3 &apos; - (1 -methyl -2- oxo -3, 4- dihydro quinoline -7-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 03

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 7 -bromo -2-methyl -3, 4- dihydro isoquinoline -1- on (R) - obtains 3 &apos; - (2 -methyl -1- oxo -3, 4- dihydro isoquinoline -7-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 04

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 6 -bromo -2-methyl -3, 4- dihydro isoquinoline -1- on (R) - obtains 3 &apos; - (2 -methyl -1- oxo -3, 4- dihydro isoquinoline -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 05

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.54 g and making use of 6 -bromo -3- methyl benzo thiazoline -2- on 1.65g (R) - acquired 3 &apos; - (3 -methyl -2- oxo benzo thiazoline -6-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 1/dihydrate 0.46g.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); δ: 1.77 - 1.95 (3 H, m), 2.05 - 2.10 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 3.13 - 3.39 (4 H, m), 3.40 (3 H, s), 3.63 (2 H, dd, J=14Hz, 26Hz), 4.12 (1 H, d, J=10Hz), 4.29 (1 H, d, J=10Hz), 7.37 (1 H, d, J=9Hz), 7.55 (1 H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.88 (1 H, d, J=2Hz), 10.79(1 H, brs).

#### Working Example 2 06

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 5 -bromo -3-methyl benzo thiazoline -2- on (R) - obtains 3 &apos; - (3 -methyl -2- oxo benzo thiazoline -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

ン]を得る。

#### 実施例 207

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.91g と 5-ブロモ-2-エチルベンゾ[b]フラン 2.7g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-エチルベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を 1.3g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.27(3H,t,J=8Hz), 1.77-1.95(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.43(1H,m), 2.79(2H,q,J=8Hz), 3.12-3.40(4H,m), 3.60-3.70(2H,m), 4.16(1H,d,J=9Hz), 4.30(1H,d,J=9Hz), 6.61(1H,d,J=1Hz), 7.43(1H,dd,J=2Hz,9Hz), 7.53(1H,d,J=9Hz), 7.68(1H,d,J=2Hz), 10.74(1H,brs).

#### 実施例 208

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-2-フルオロベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 209

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]1.0g と 5-ブロモ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン 2.5g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 3/5 水和物を 0.2g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.85-1.96(3H,m), 2.11-2.13(1H,m), 2.31(3H,s), 2.30-2.40(1H,m), 3.14-3.16(3H,m), 3.32-3.34(1H,m), 3.66-3.68(2H,m), 4.20(1H,d,J=8Hz), 4.39(1H,d,J=8Hz), 7.46(1H,s), 7.71(1H,d,J=8Hz), 7.79(1H,s), 7.98(1H,d,J=8Hz), 10.40(1H,brs).

#### 実施例 210

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 211

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-3-クロロ

#### Working Example 2 07

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 0.91 g and 5 -bromo -2- ethyl benzo making use of [b ] furan 2.7g (R ) - 1.3 g acquired 3 &apos; - (2 -ethyl benzo [b ] furan -5-yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate .

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.27 (3 H, t, J=8Hz ), 1.77 - 1.95 (3 H, m ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ), 2.43 (1 H, m ), 2.79(2 H, q, J=8Hz ), 3.12 - 3.40 (4 H, m ), 3.60 - 3.70 (2 H, m ), 4.16 (1 H, d, J=9Hz ), 4.30 (1 H, d, J=9Hz ), 6.61 (1 H, d, J=1Hz ), 7.43(1 H, dd, J=2Hz, 9Hz ), 7.53 (1 H, d, J=9Hz ), 7.68 (1 H, d, J=2Hz ), 10.74 (1 H, brs ).

#### Working Example 2 08

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 5 -bromo -2- fluoro benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 -fluoro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 2 09

It reacted with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] 1.0 g and 5 -bromo -3- methyl benzo making use of [b ] thiophene 2.5g (R ) - 0.2 g acquired 3 &apos; - (3 -methyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] acetate 3/pentahydrate .

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>);de: 1.85 - 1.96 (3 H, m ), 2.11 - 2.13 (1 H, m ), 2.31 (3 H, s ), 2.30 - 2.40 (1 H, m ), 3.14 - 3.16 (3 H, m ), 3.32 - 3.34 (1 H, m ), 3.66 - 3.68 (2 H, m ), 4.20 (1 H, d, J=8Hz ), 4.39 (1 H, d, J=8Hz ), 7.46(1 H, s ), 7.71 (1 H, d, J=8Hz ), 7.79 (1 H, s ), 7.98 (1 H, d, J=8Hz ), 10.40 (1 H, brs ).

#### Working Example 2 10

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 5 -bromo -3- ethyl benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 -ethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ].

#### Working Example 2 11

It reacts with method which is similar to Working Example 1, (-) - (S) - spiro [1 - azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -

ベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 212

(R)-3'-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を酢酸に溶解し、室温で臭素を滴下し、そのまま攪拌する。

反応終了後、これを濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、炭酸カリウムで乾燥後に濃縮する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(R)-3'-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 213

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-3-トリフルオロメチルベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-トリフルオロメチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 214

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 5-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2,3-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 215

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-8-メチルナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(8-メチルナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 216

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と 2-ブロモ-7-メチルナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(7-メチルナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサ

-oxazolidine -2'-on ] with 5-bromo -3- chloro benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 - (3 -chloro benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 12

(R ) - It melts 3 &apos; - (benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] in acetic acid , drips bromine with room temperature , agitates that way .

After reaction termination , concentrating this, in residue which it acquires it extracts with chloroform including aqueous potassium carbonate solution , with potassium carbonate concentrates after drying .

residue it attaches on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] , (R ) - obtains 3 &apos; - (3 -bromo benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 13

It reacts with method which is similar to Working Example 1 , (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 5 -bromo -3- trifluoromethyl benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (3 -trifluoromethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 14

It reacts with method which is similar to Working Example 1 , (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with 5 -bromo -2, 3- dimethyl benzo making use of [b ] thiophene (R ) - obtains 3 &apos; - (2 and 3 -dimethyl benzo [b ] thiophene -5-yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 15

It reacts with method which is similar to Working Example 1 , (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -8-methyl naphthalene (R ) - obtains 3 &apos; - (8 -methyl naphthalene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] .

#### Working Example 2 16

It reacts with method which is similar to Working Example 1 , (-) - (S) -spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3, 5&apos; -oxazolidine -2&apos; -on ] with making use of 2 -bromo -7-methyl naphthalene (R ) - obtains 3 &apos; - (7 -methyl naphthalene -2- yl ) spiro [1 -azabicyclo [2.2 . 2] octane -3,

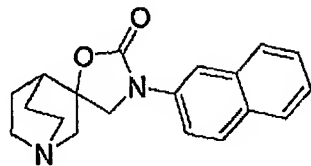
ゾリジン-2'-オン]を得る。

上記実施例 1~216により得られる化合物の構造式を、以下にまとめて示す。

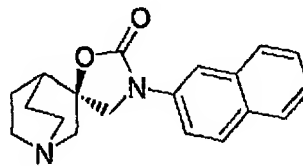
5'-oxazolidine-2'-on ].

Collecting structural formula of compound which is acquired by the above-mentioned Working Example 1~216, below, it shows.

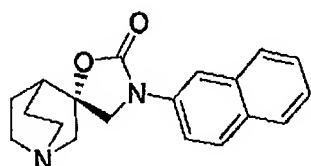
1



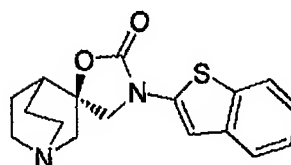
2



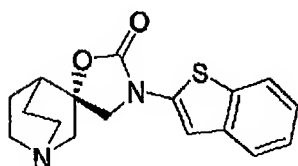
3



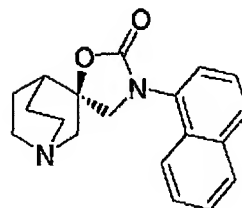
4



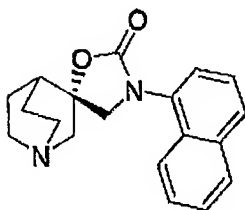
5



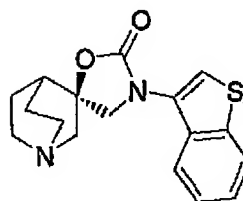
6



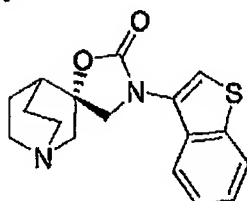
7



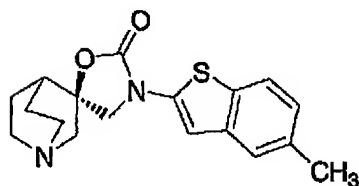
8



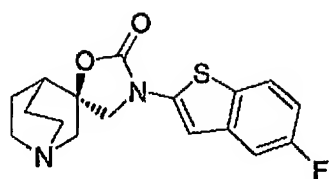
9



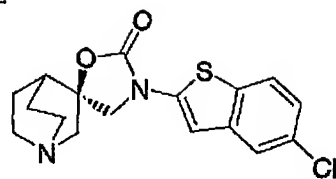
10



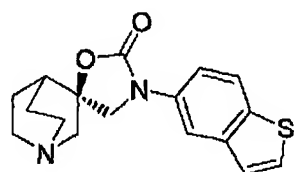
11



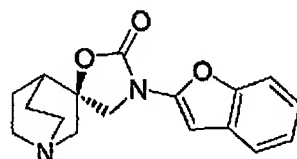
12



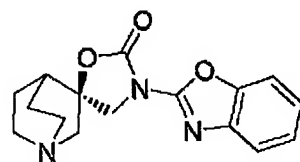
13



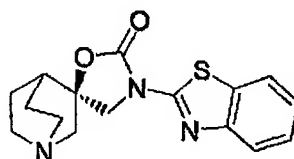
14



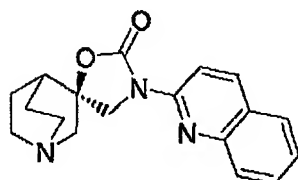
15



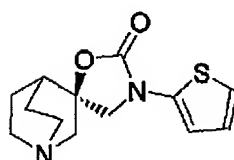
16



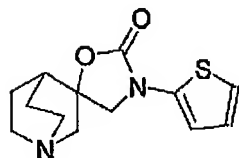
17



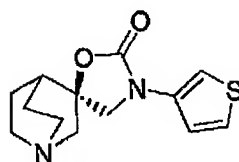
18



19

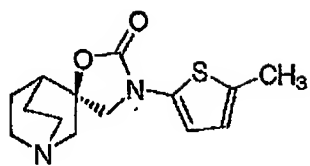


20

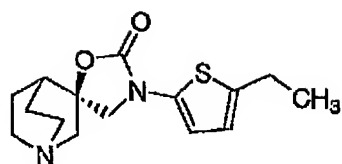




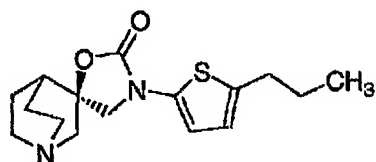
21



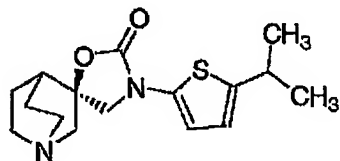
22



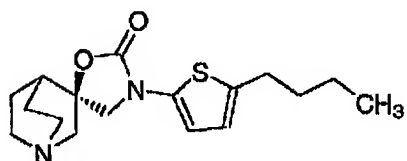
23



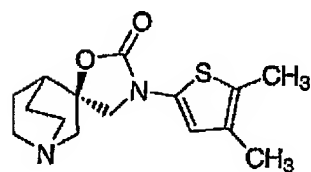
24



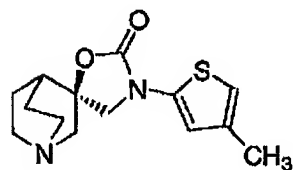
25



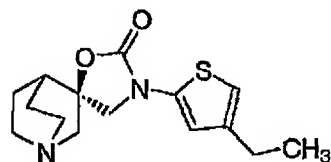
26



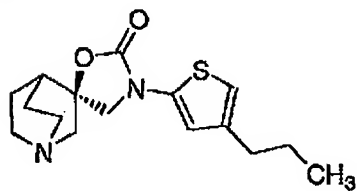
27



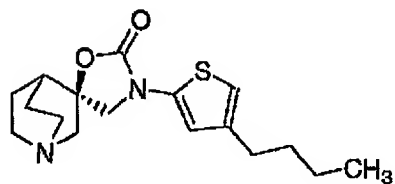
28



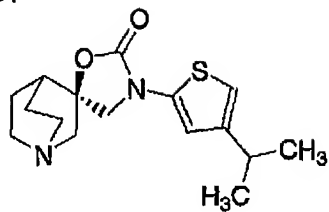
29



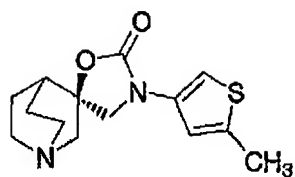
30



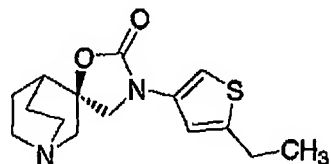
31



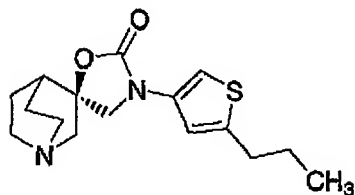
32



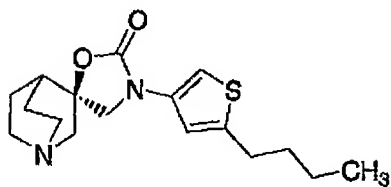
33



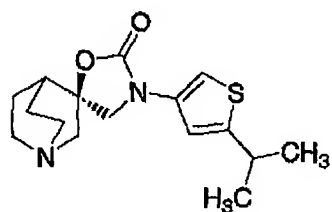
34



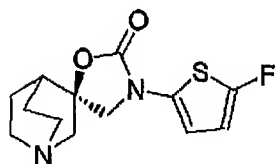
35



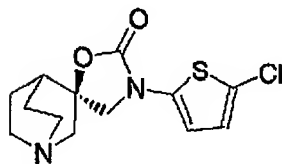
36



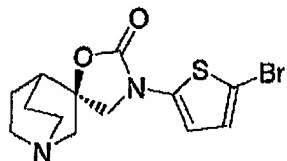
37



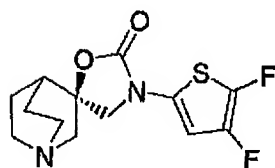
38



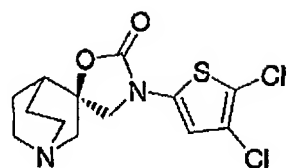
39



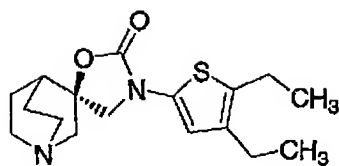
40



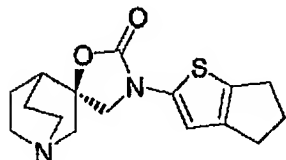
41



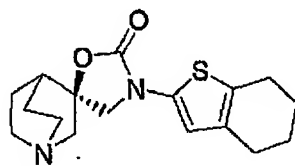
42



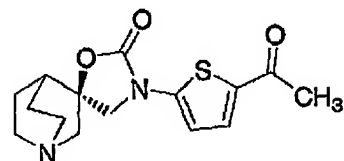
43



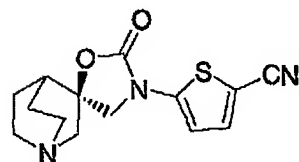
44



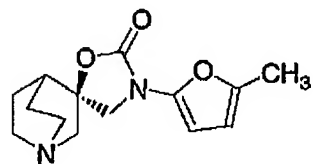
45



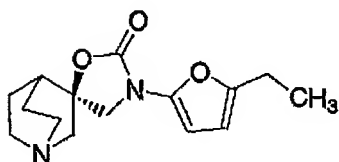
46



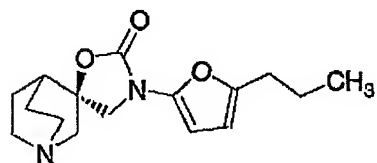
47



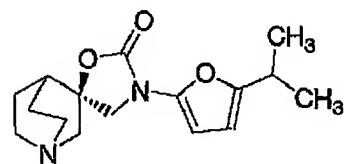
48



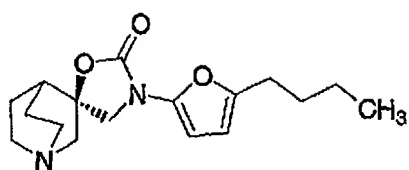
49



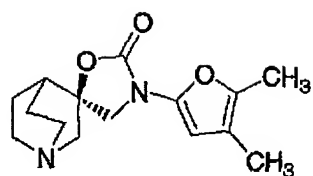
50



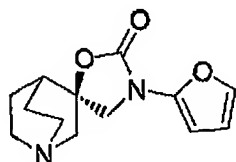
51



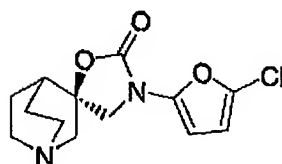
52



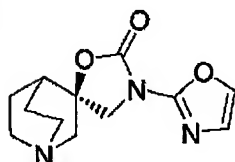
53



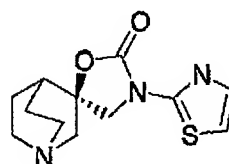
54



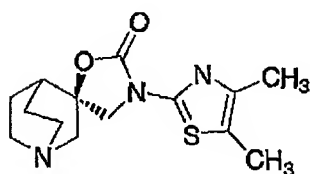
55



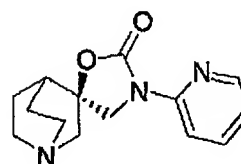
56



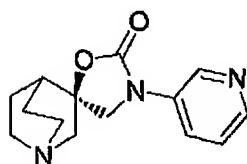
57



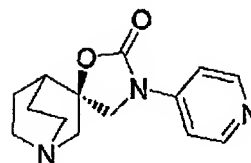
58



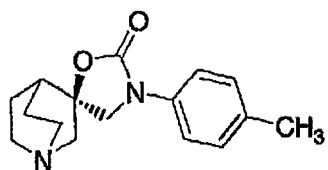
59



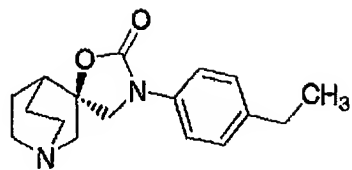
60



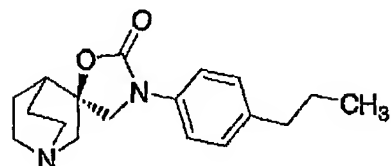
61



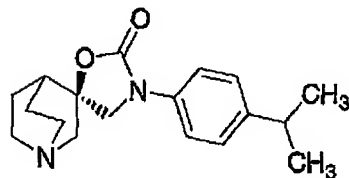
62



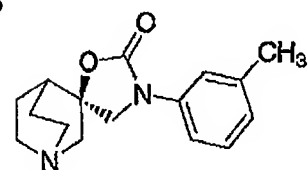
63



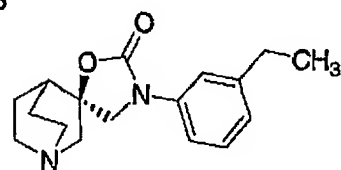
64



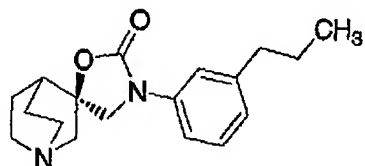
65



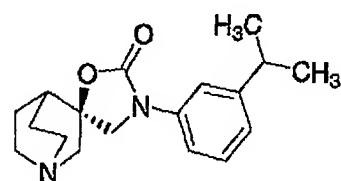
66



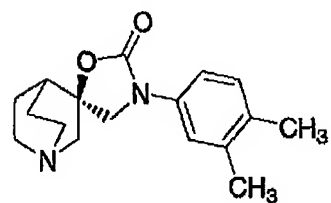
67



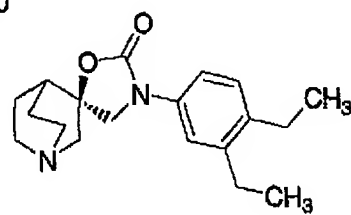
68



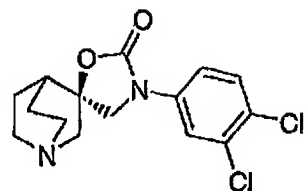
69



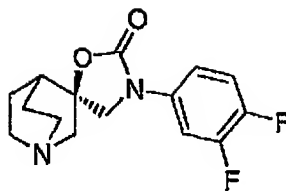
70



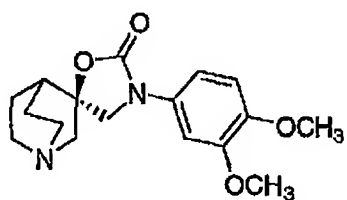
71



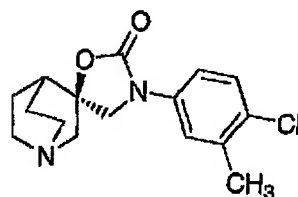
72



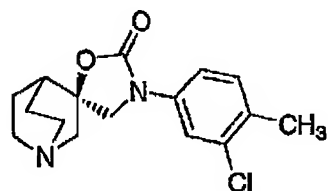
73



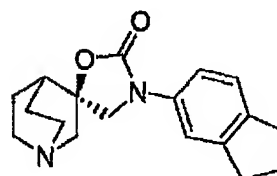
74



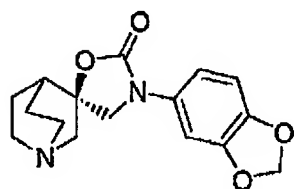
75



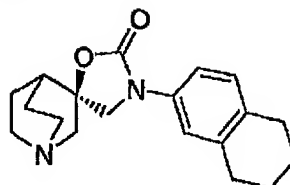
76



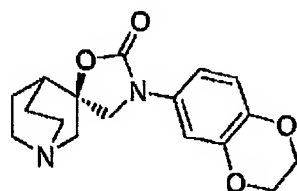
77



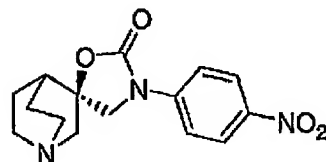
78



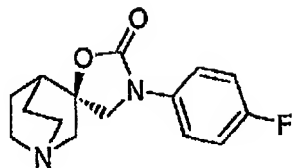
79



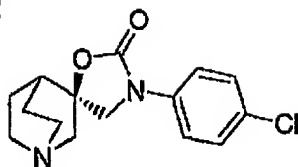
80



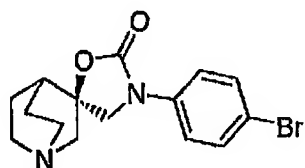
81



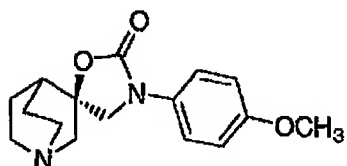
82



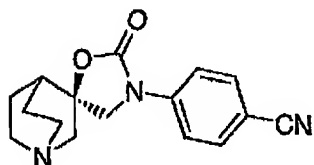
83



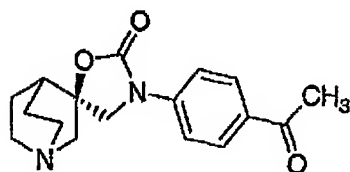
84



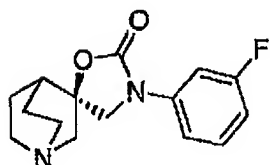
85



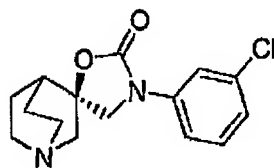
86



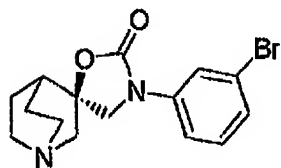
87



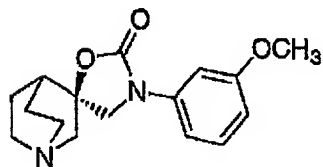
88



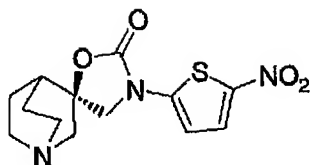
89



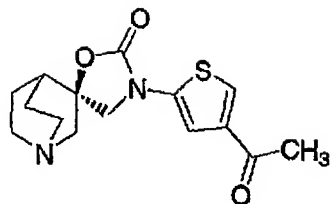
90



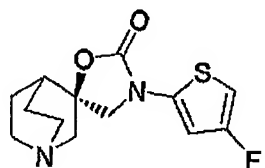
91



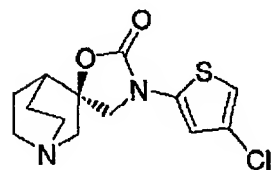
92



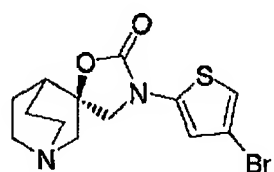
93



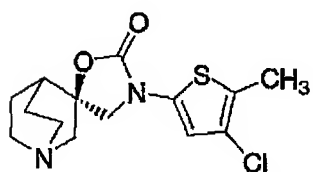
94



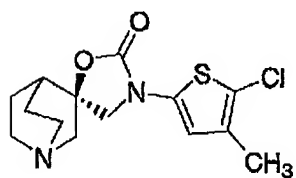
95



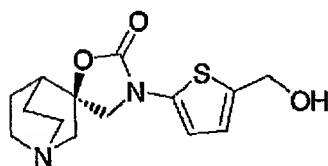
96



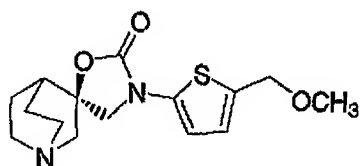
97



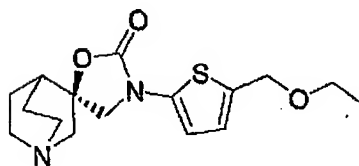
98



99

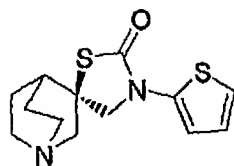


100

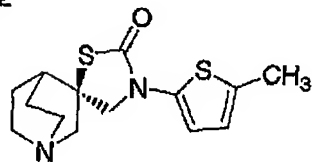




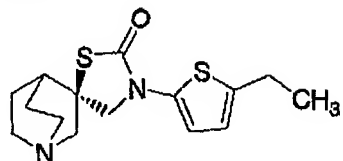
101



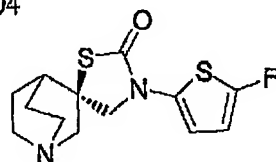
102



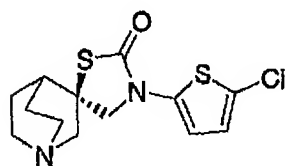
103



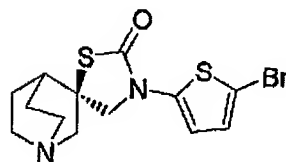
104



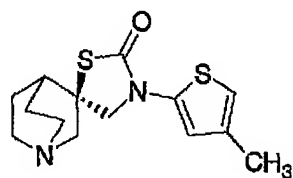
105



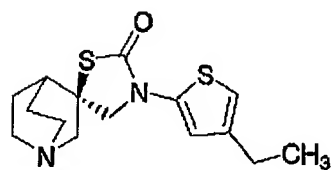
106



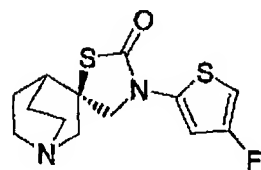
107



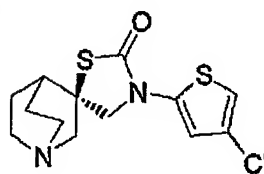
108



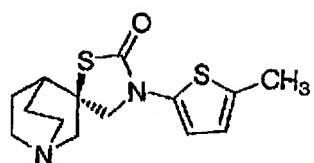
109



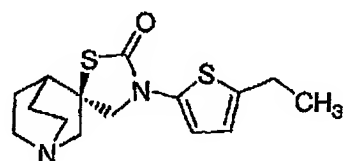
110



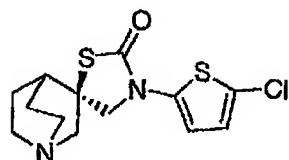
111



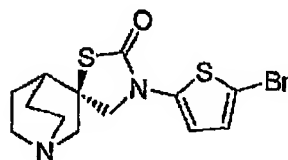
112



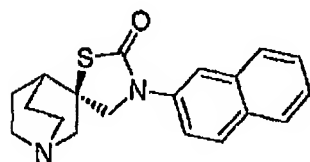
113



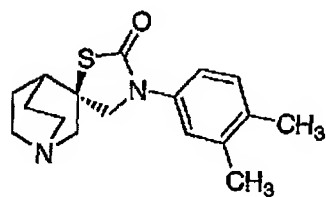
114



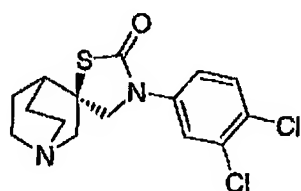
115



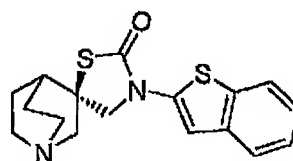
116



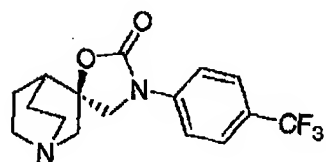
117



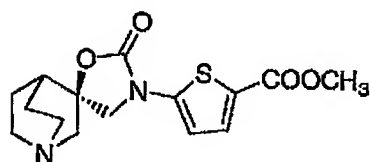
118



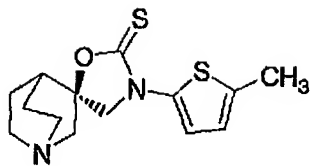
119



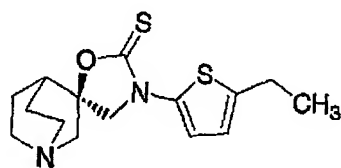
120



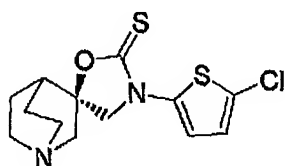
121



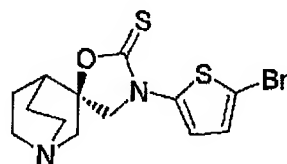
122



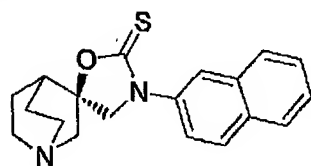
123



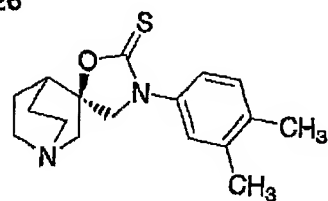
124



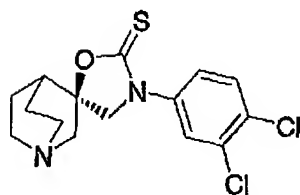
125



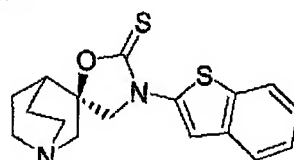
126



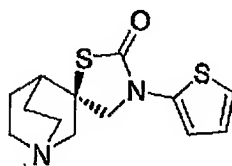
127



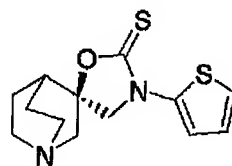
128



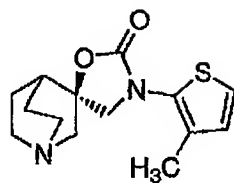
129



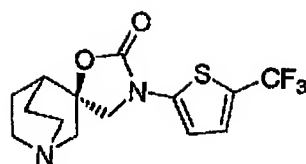
130



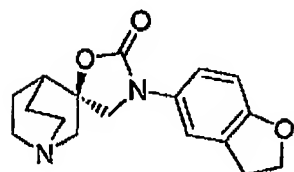
131



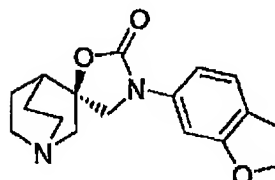
132



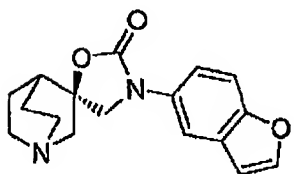
133



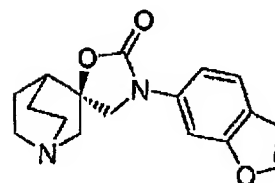
134



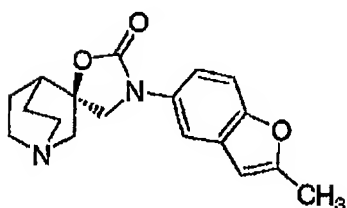
135



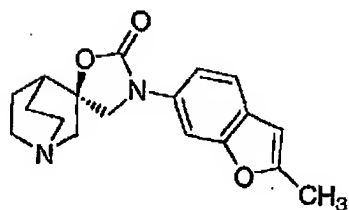
136



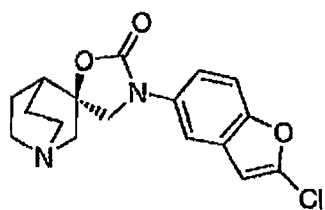
137



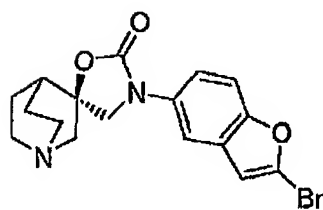
138



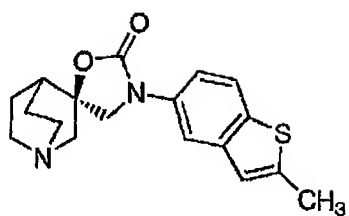
139



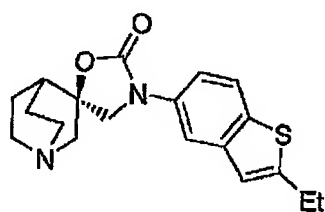
140



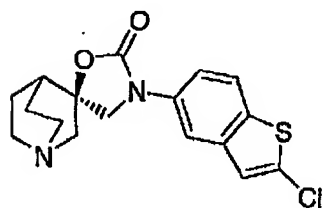
141



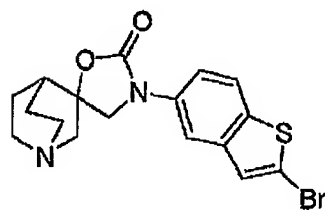
142



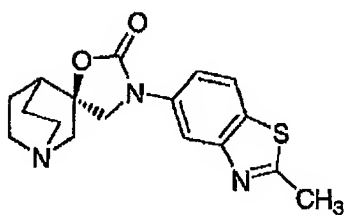
143



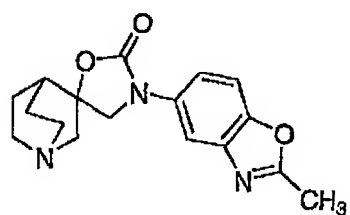
144



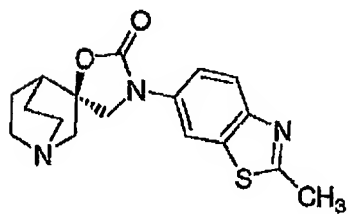
145



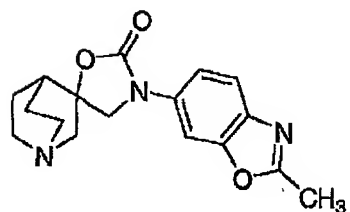
146



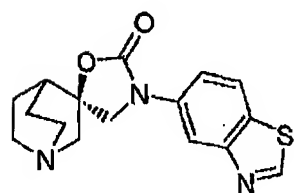
147



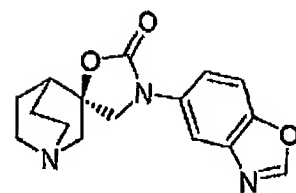
148



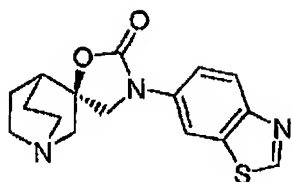
149



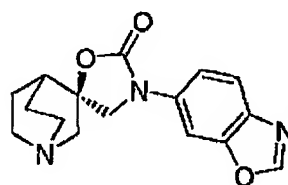
150



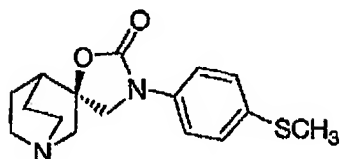
151



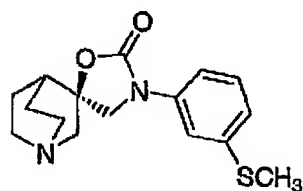
152



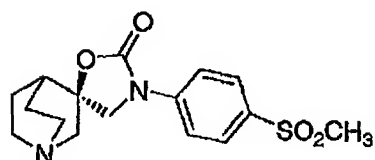
153



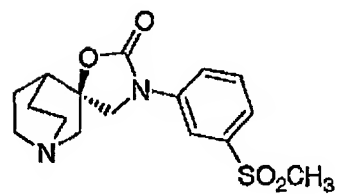
154



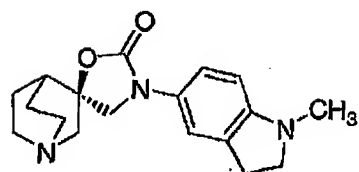
155



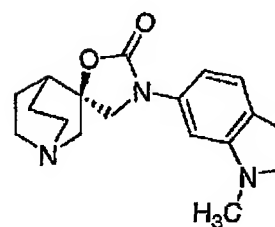
156



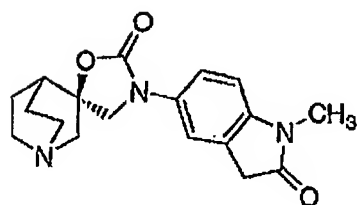
157



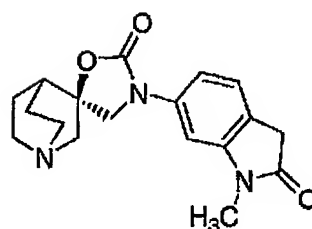
158



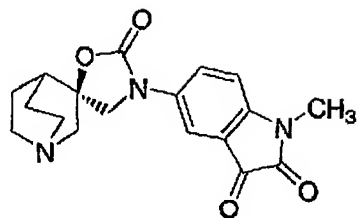
159



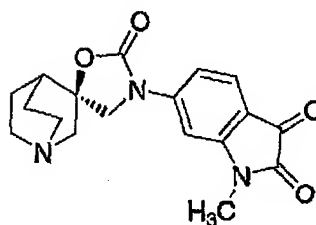
160



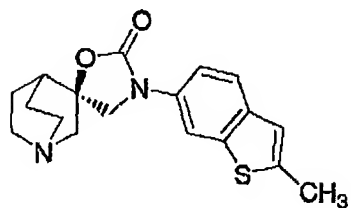
161



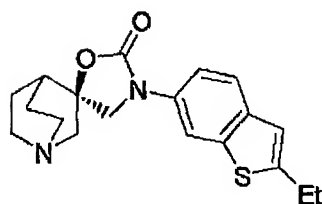
162



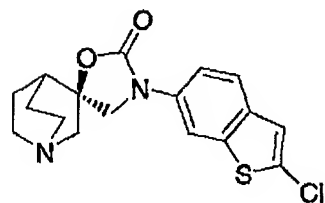
163



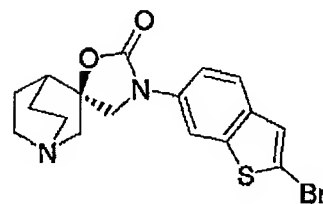
164



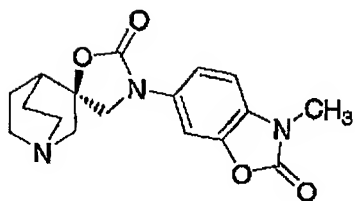
165



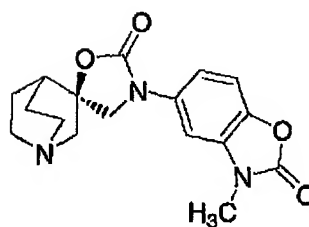
166



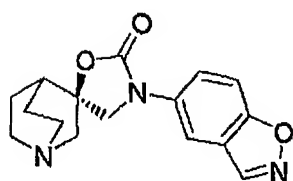
167



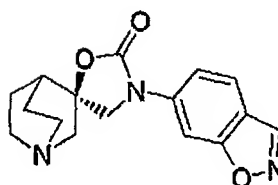
168



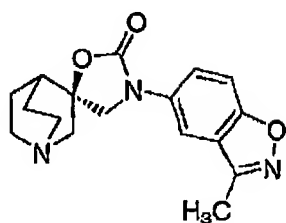
169



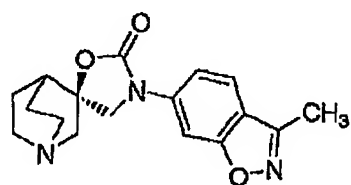
170



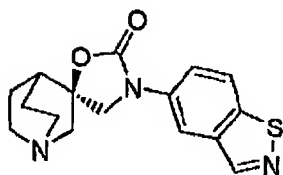
171



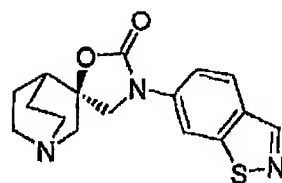
172



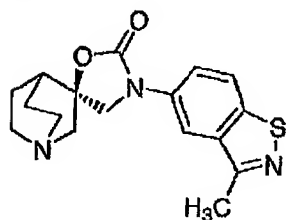
173



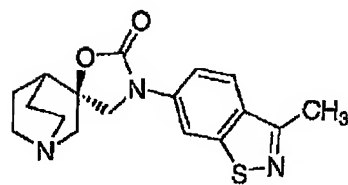
174



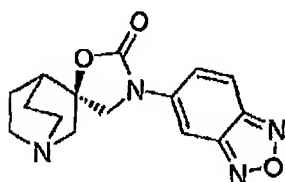
175



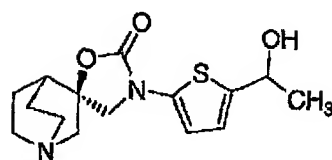
176



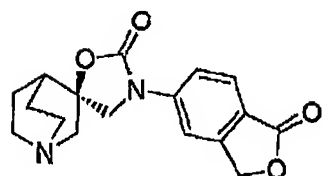
177



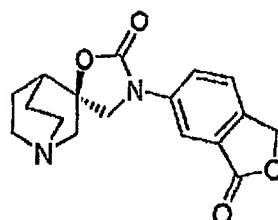
178



179

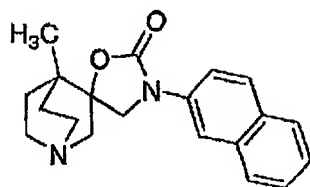


180

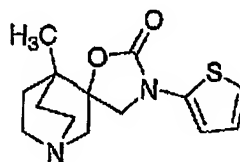




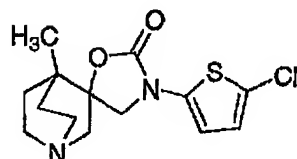
181



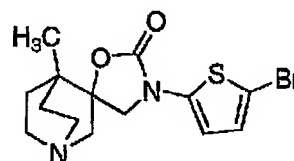
182



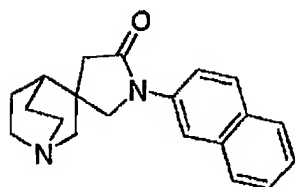
183



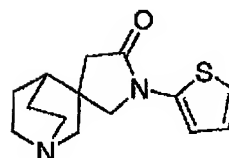
184



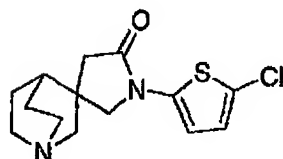
185



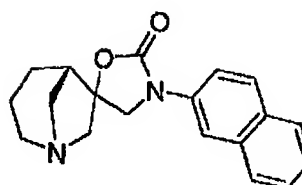
186



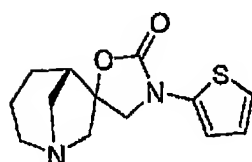
187



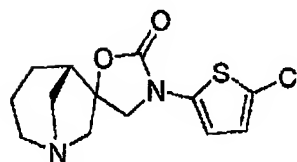
188



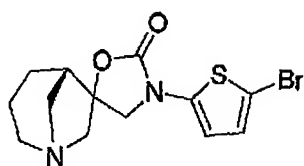
189



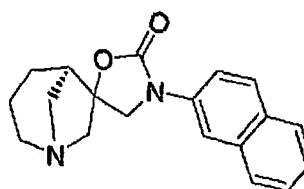
190



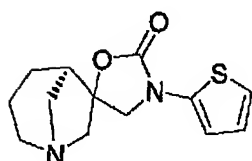
191



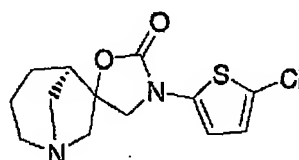
192



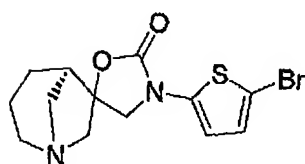
193



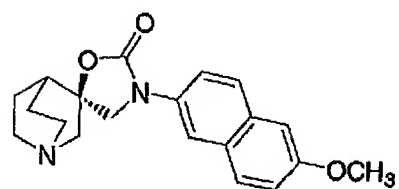
194



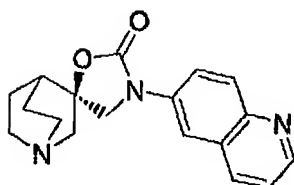
195



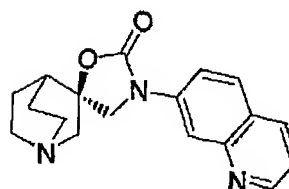
196



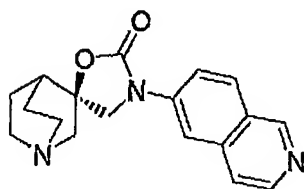
197



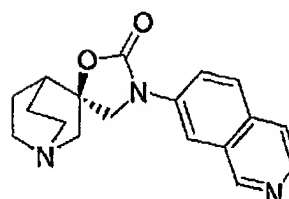
198



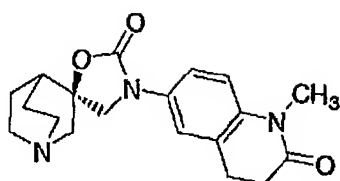
199



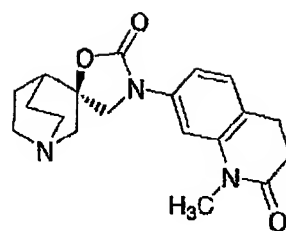
200



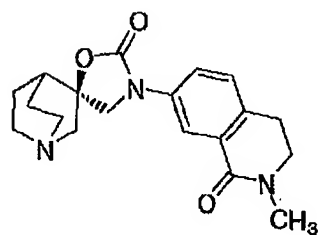
201



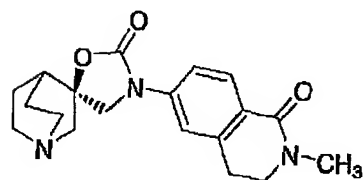
202



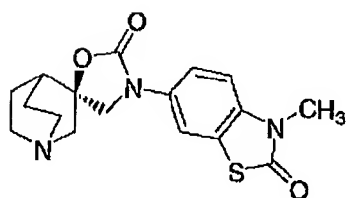
203



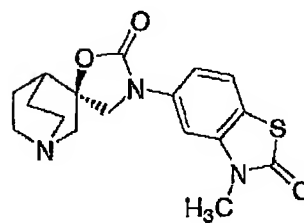
204



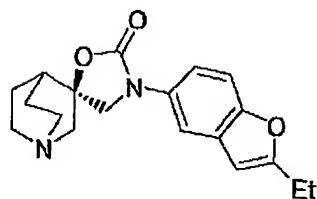
205



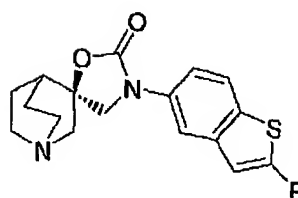
206



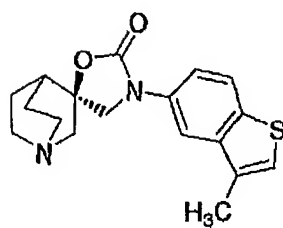
207



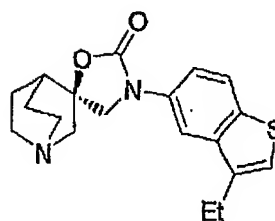
208



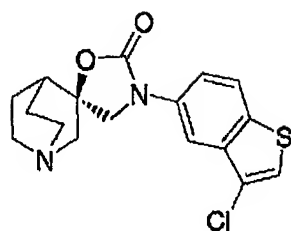
209



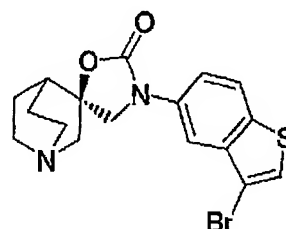
210



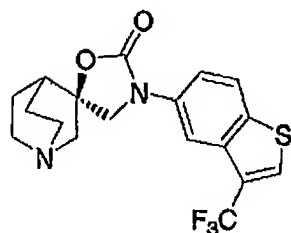
211



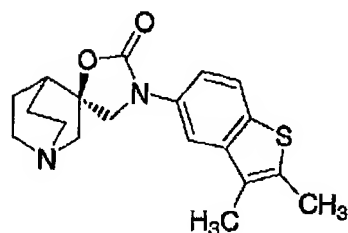
212



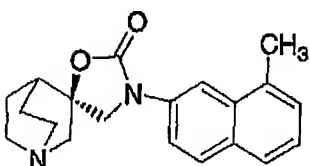
213



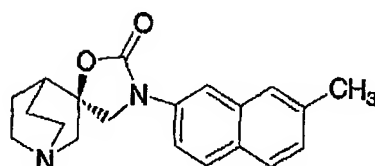
214



215



216



## 製剤処方例 1

## 実施例 1

の化合物 0.5 部、乳糖 25 部、結晶セルロース 35 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。

この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50 deg C で乾燥後、24 メッシュで篩過する。

ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 11 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5mg 含有の錠剤を得る。

## 製剤処方例 2

## 実施例 1

## formulation Example 1

## Working Example 1

compound 0.5 part, lactose 25 section, crystalline cellulose 35 section and corn starch 3 part after mixing well, make binder which is done to be good kneading combination were done with corn starch 2 part.

sifting it does this blended material with 16 mesh, with 50 deg C in oven after drying, sifting does with 24 mesh.

Kneading combination powder and corn starch 8 part, crystalline cellulose 11 section which are acquired here and after mixing talc 9 part well, squeezing pill-making doing, you obtain tablets of per tablet active ingredient 0.5mg content.

## formulation Example 2

## Working Example 1

の化合物 1.0mg と塩化ナトリウム 9.0mg を注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1.0mg 含有注射剤を得る。

一般式(I)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

尚、比較化合物としては、WO96/06098 号公報に記載の(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン](以下、比較化合物 A と称する)を用いた。

実験例 1:  $\alpha$ 7 ニコチン受容体に対する親和性([<sup>25</sup>I]  $\alpha$ ブンガロトキシシン結合)

ラット海馬を 15 倍量の冷却した 0.32M のショ糖溶液でホモジナイズし、1,000G で 10 分間(4 deg C)遠心分離する。

上清を取り、20,000G で 20 分間(4 deg C)遠心分離し、沈査を冷却した蒸留水でホモジナイズし、8,000G で 20 分間(4 deg C)遠心分離する。

この上清を 40,000G で 20 分間(4 deg C)遠心分離した後、ペレットを再度、冷却した蒸留水でホモジナイズし、40,000G で 20 分間(4 deg C)遠心分離する。

最終沈査を冷凍庫(-80 deg C)に保管する。

結合試験当日に、沈査を冷却した緩衝液(118mM 塩化ナトリウム水溶液、4.8mM 塩化カリウム水溶液、2.5mM 塩化カルシウム水溶液、1.2mM 硫酸マグネシウム水溶液、20mM Na-HEPES バッファー、pH7.5)で懸濁し、海馬の膜標品を調製する。

既報(Briggs CA et al., Functional characterization of the novel neural nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21 in vitro and in vivo. Pharmacol. Biochem. Behav. 57(1/2):231-241, 1997)の方法に従い、[<sup>125</sup>I]  $\alpha$ ブンガロトキシシン(>7.4TBq/mmol, IM-109, Amersham corporation)、海馬膜標品、緩衝液(118mM 塩化ナトリウム水溶液、4.8mM 塩化カリウム水溶液、2.5mM 塩化カルシウム水溶液、1.2mM 硫酸マグネシウム水溶液、20mM Na-HEPES バッファー、pH7.5)および試験化合物を 37 deg C で 3 時間インキュベーションする。

It melts compound 1.0mg and sodium chloride 9.0mg with water for injection, filters and removes heat emission substance, moves filtrate to ampoule under sterile, it obtains active ingredient 1.0mg content injectable after sterilization, by melting seals up.

pharmacological activity where compound of General Formula (I) is superior is proven with consecutive test which is shown below.

Furthermore stated (-) - (S) -spiro [1-azabicyclo [2.2.2] octane -3, 5'-oxazolidine -2'-on ] (Below, comparative compound A it names ) was used for WO 96/06098 disclosure as comparative compound .

affinity for Working Example 1:  $\alpha$ 7 nicotine receiver ([<sup>25</sup>I]  $\alpha$  [bungarotokishin ] connection)

homogenizing it does with sucrose solution of 0.32 M where 15 -fold amount cooled rat hippocampus 10 min (4 deg C ) centrifugal separation does with 1,000 G.

You take supernatant , 20 min (4 deg C ) centrifugal separation do with 20,000 G, homogenizing you do with distilled water which cooled sinking inspection, 20 min (4 deg C ) centrifugal separation do with 8,000 G.

With 40,000 G 20 min (4 deg C ) centrifugal separation after doing, homogenizing it does the this supernatant with distilled water which for second time, cooled pellet , 20 min (4 deg C ) centrifugal separation does with 40,000 G.

final sinking inspection is kept in freezer (- 80 deg C ).

In binding study day, suspension it does with buffer (118 mM sodium chloride aqueous solution , 4.8mM potassium chloride aqueous solution , 2.5mM calcium chloride aqueous solution , 1.2mM magnesium sulfate aqueous solution , 20mM Na-HEPES buffer , pH 7.5 ) which cooled sinking inspection, manufactures film standard of hippocampus .

In accordance with method of previously reported (Briggs CA et al., Functional characterization of the novel neural nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21 in vitro and in vivo. pharmacology . Biochem. Behav. 57 (1 / 2): 231 - 241 and 1997), [<sup>25</sup>I]  $\alpha$  [bungarotokishin ] (>7.4TBq/mmol, IM-109, Amersham corporation), hippocampus film standard , buffer (118 mM sodium chloride aqueous solution , 4.8mM potassium chloride aqueous solution , 2.5mM calcium chloride aqueous solution , 1.2mM magnesium sulfate aqueous solution , 20mM Na-HEPES buffer , pH 7.5 ) and test compound 3 hours incubation is done with 37 deg C.

反応物は、すばやくセルハーベスタ(ブランドール社)を用いて、ワットマン GF/B フィルター(0.1% ウシ血清アルブミン含有の 0.5% ポリエチレンイミン水溶液に最低 3 時間前処理する)上に吸引濾過し、冷却した緩衝液で 3 回洗浄する。

フィルターに結合した放射能( $^{125}\text{I}$ )をガンマカウンターで測定する。

また非特異的結合は、 $1\mu\text{M}$   $\alpha$  ブンガロトキシン(和光純薬(株))、あるいは  $100\mu\text{M}$  (-)-ニコチン(Research Biochemicals Int., USA)の存在下で求める。

特異的結合は、全結合の 50-70%であった。

本試験の結果を後述の第 1 表に示す。

この結果において、本発明化合物の  $K_i$  値は  $100\text{nM}$  以下を示し、 $\alpha 7$  ニコチン受容体に対して強い親和性を有していた。

実験例 2:  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に対する親和性( $^3\text{H}$ )Cytisine 結合)

ラット大脳皮質を 15 倍量の冷却した  $0.32\text{M}$  のシヨ糖溶液でホモジナイズし、 $1,000\text{G}$  で 10 分間( $4\text{ deg C}$ )遠心分離する。

上清を取り、 $20,000\text{G}$  で 20 分間( $4\text{ deg C}$ )遠心分離し、沈査を冷却した蒸留水でホモジナイズし、 $8,000\text{G}$  で 20 分間( $4\text{ deg C}$ )遠心分離する。

この上清を  $40,000\text{G}$  で 20 分間( $4\text{ deg C}$ )遠心分離した後、ペレットを再度、冷却した蒸留水でホモジナイズし、 $40,000\text{G}$  で 20 分間( $4\text{ deg C}$ )遠心分離する。

最終沈査を冷凍庫( $-80\text{ deg C}$ )に保管する。

結合試験当日に、沈査を冷却した緩衝液( $120\text{mM}$  塩化ナトリウム水溶液、 $5\text{mM}$  塩化カリウム水溶液、 $2.5\text{mM}$  塩化カルシウム水溶液、 $1\text{mM}$  硫酸マグネシウム水溶液、 $50\text{mM}$  トリス-塩酸バッファー、 $\text{pH}7.4$ )で懸濁し、大脳皮質の膜標品を調製する。

$^3\text{H}$ Cytisine( $555\text{GBq}$ - $1.48\text{TBq}/\text{mmol}$ , NET-1054, NEN Life Science Products, USA)、大脳皮質膜標品、緩衝液( $120\text{mM}$  塩化ナトリウム水溶液、 $5\text{mM}$  塩化カリウム水溶液、 $2.5\text{mM}$  塩化カルシウム水溶液、 $1\text{mM}$  硫酸マグネシウム水溶液、 $50\text{mM}$  トリス-塩酸バッファー、 $\text{pH}7.4$ )および試験化合物を  $4\text{ deg C}$  で 75 分間インキュベーションする。

反応物は、すばやくブランドール社セルハーベ

suction filtration it makes reaction product, on Whatman GF/B filter (To  $0.5\%$  polyethylene imine aqueous solution of  $0.1\%$  bovine blood serum albumin content minimum 3 hours pretreatment it does) making use of [seruhaabesuta] (brandy jp11 corporation) quickly, thrice it washes with buffer which was cooled.

radioactivity ( $^{125}\text{I}$ ) which is connected to filter is measured with the gamma counter.

In addition  $1\mu\text{M}$   $\alpha$  [bungarotokishin] (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875)), or  $100\mu\text{M}$  (-) -nicotine it seeks nonspecific binding, under existing of (research Biochemicals Int., USA).

specific binding 50 - 70% of all connection was.

Result of this test is shown in later mentioned Table 1.

In this result,  $K_i$  value of the compound of this invention showed  $100\text{nM}$ , or less had possessed strong affinity vis-a-vis the  $\alpha 7$  nicotine receiver.

affinity for Working Example 2:  $\alpha 4\beta 2$  nicotine receiver ( $^3\text{H}$  Cytisine connection)

homogenizing it does with sucrose solution of  $0.32\text{M}$  where 15 -fold amount cooled rat cerebral cortex 10 min ( $4\text{ deg C}$ ) centrifugal separation does with  $1,000\text{G}$ .

You take supernatant, 20 min ( $4\text{ deg C}$ ) centrifugal separation do with  $20,000\text{G}$ , homogenizing you do with distilled water which cooled sinking inspection, 20 min ( $4\text{ deg C}$ ) centrifugal separation do with  $8,000\text{G}$ .

With  $40,000\text{G}$  20 min ( $4\text{ deg C}$ ) centrifugal separation after doing, homogenizing it does the this supernatant with distilled water which for second time, cooled pellet, 20 min ( $4\text{ deg C}$ ) centrifugal separation does with  $40,000\text{G}$ .

final sinking inspection is kept in freezer ( $-80\text{ deg C}$ ).

In binding study day, suspension it does with buffer ( $120\text{mM}$  sodium chloride aqueous solution,  $5\text{mM}$  potassium chloride aqueous solution,  $2.5\text{mM}$  calcium chloride aqueous solution,  $1\text{mM}$  magnesium sulfate aqueous solution,  $50\text{mM}$  tris -hydrochloric acid buffer,  $\text{pH}7.4$ ) which cooled sinking inspection, manufactures film standard of cerebral cortex.

$^3\text{H}$  Cytisine ( $555\text{GBq}$ - $1.48\text{TBq}/\text{mmol}$ , NET-1054, NEN Life Science products, USA), cerebral cortex film standard, buffer ( $120\text{mM}$  sodium chloride aqueous solution,  $5\text{mM}$  potassium chloride aqueous solution,  $2.5\text{mM}$  calcium chloride aqueous solution,  $1\text{mM}$  magnesium sulfate aqueous solution,  $50\text{mM}$  tris -hydrochloric acid buffer,  $\text{pH}7.4$ ) and test compound 75 min incubation is done with  $4\text{ deg C}$ .

suction filtration it makes reaction product, on Whatman

スタを用いて、ワットマン GF/B フィルター(0.1% ウシ血清アルブミン含有の 0.5%ポリエチレニミン水溶液に最低 3 時間前処理する)上に吸引濾過し、冷却した緩衝液で 3 回洗浄する。

フィルターをバイアル瓶に入れ、液体シンチレータを加えた後、フィルターに結合した放射能(トリチウム)を液体シンチレーションカウンターで測定する。

液体シンチレーターを加え、放射能(トリチウム)を液体シンチレーションカウンターで測定する。

また非特異的結合は、10  $\mu$  M(-)-ニコチン(Research Biochemicals Int.,USA)の存在下で求める。

特異的結合は、全結合の 80%以上であった。

本試験の結果を第 1 表に示す。

下記結果において、本発明化合物の  $K_i$  値は 10 00nM 以上であり、 $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体に対する親和性は非常に弱かった。

GF/Bfilter (To 0.5% polyethylene imine aqueous solution of 0.1% bovine blood serum albumin content minimum 3 hours pretreatment it does ) making use of brandy jp11 corporation [seruhaabesuta ] quickly, thrice it washes with buffer which wascooled.

filter is inserted in vial bottle , after adding liquid scintillator , radioactivity (tritium ) which is connected to filter is measured with liquid [shinchireeshonkauntaa ] .

Including liquid scintillator , radioactivity (tritium ) is measured with liquid [shinchireeshonkauntaa ] .

In addition 10;mu M (-) -nicotine it seeks nonspecific binding , under existingof (research BiochemicalsInt., USA ) .

specific binding was 80% or more of all connection.

Result of this test is shown in Table 1 .

In below-mentioned result, as for  $K_i$  value of the compound of this invention with 1000 nM or more, as for affinity for the;al 4;be 2 nicotine receiver it was weak in unusual .

第1表

試験化合物	親和性 ( $K_i$ ; nM)	
	$\alpha 7$ ニコチン受容体	$\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体
実施例13	23	3926
実施例22	21	>10000
実施例38	9	1800
実施例39	4	2000
比較化合物A	340	>10000

実験例 3:  $\alpha 7$  ニコチン受容体に対するアゴニスト活性(海馬初代培養細胞における電気生理試験)

海馬初代培養細胞の調製は、Brewer らの手法(J.Neurosci.Res.,35 巻、567-576 頁、1993 年)に準じて行った。

胎生 18 日目のラット海馬より単離した神経細胞を、2~3 週間培養した後、電気生理学的測定を行った。

$\alpha 7$  ニコチン受容体を介するイオン電流の測定は、Alkondon および Albuquerque の手法(J.Pharmacol.)

agonist activity for Working Example 3;al 7 nicotine receiver (electrophysiology test in hippocampus primary culture cell )

It manufactured hippocampus primary culture cell , according to technique (J.Neurosci.Res., Vol.35 , 567-576page , 1993 ) of Brewer and others.

After 2 - 3 week culture doing neuronal cell which is isolated, it measured electrophysiological from rat hippocampus of viviparous 18 th day .

It measured ionic current which minds the;al 7 nicotine receiver , part, altering the technique (Journal of

macol.Exp.Ther.,265 巻、1455-1473 頁、1993 年)を一部、改変して行った。

ホールセルパッチクランプ法により、神経細胞を膜電位固定( $V_H = -70\text{mV}$ )した条件下で、外液瞬間交換法(Y-tube 法、Murase et al., Brain Res. 525 巻、84-91 頁、1990 年)により本化合物液(細胞外液に溶解)を投与し、惹起される内向き電流の振幅を測定した。

測定に用いた細胞外液および細胞内液は、以下の組成である。

細胞外液:135mM 塩化ナトリウム、2mM 塩化カリウム、1mM 塩化マグネシウム、5mM 塩化カルシウム、10mM グルコースおよび 12mM HEPES を精製水に溶解後、トリスバッファーで  $\text{pH}=7.4$  に調製した。

さらに、 $\text{Na}^+$ 電流、自発性 GABA-A 受容体応答、 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体応答およびムスカリン性応答を阻害するため、テトロドトキシン  $0.3\mu\text{M}$ 、ビククリン  $10\mu\text{M}$ 、 $\text{DH}\beta\text{E}$   $10\text{nM}$  およびアロビン  $1\mu\text{M}$  を加えた。

細胞内液:120mM 塩化セシウム、5mM EGTA、5mM アデノシン-3-リン酸マグネシウム塩、10mM HEPES、14mM ジトリスホスホクレアチンおよび 50unit/mL クレアチンホスホキナーゼを精製水に溶解後、トリスバッファーで  $\text{pH}=7.2$  に調製した。

電流応答の解析は、pCLAMP software ver.6 (Axon Instruments 社)により行い、 $\alpha 7$  ニコチン受容体を介する一過性内向き電流のピーク値を細胞ごとに計測した。

対照薬との相対比較のため、常に同一細胞における  $\alpha 7$  ニコチン受容体全アゴニストであるコリン  $10\text{mM}$  応答と被験化合物応答のピーク電流の大きさを計測し、アゴニスト活性を求めた。

その結果を第 2 表に示す。

Pharmacology and Experimental Therapeutics (0022 - 3565, JPETAB ) 1.Exp.Ther., 265 volume, 1455 - 1473 page , 1993 ) of Alkondon and Albuquerque.

With hole cell patch-clamp recording , under condition membrane potential it locks ( $V_{\text{H}} = -70\text{mV}$ ) neuronal cell , this compound liquid (It melts in extracellular liquid ) was prescribed with outside liquid moment exchange method (Y-tube method, Muraseetal., BrainRes.525 volume, 84 - 91 page , 1990 ) , vibration amplitude of inward direction current which is caused was measured.

extracellular liquid and intracellular liquid which are used for measurement are composition below.

extracellular liquid :135mM sodium chloride , 2mM potassium chloride , 1mM magnesium chloride , 5mM calcium chloride , 10mM glucose and 12 mM HEPES in purified water after melting, with tris buffer weremanufactured in  $\text{pH}=7.4$ .

Furthermore, in order  $\text{Na}^+$ current , initiative GABA-Areceptor response ,  $\alpha 4\beta 2$  nicotine receptor response and inhibition to do muscarinic characteristic response, tetrodotoxin  $0.3\mu\text{M}$  , [bikukurin ]  $10\mu\text{M}$  ,  $\text{DH}\beta\text{E}$   $10\text{nM}$  and [atorobin ]  $1\mu\text{M}$  was added.

intracellular liquid :120mM cesium chloride , 5mM EGTA , 5mM adenosine -3- magnesium phosphate salt , 10mM HEPES , 14mM di tris phospho creatine and 50 unit/ml creatine phospho kinase in purified water after melting, with tris buffer weremanufactured in  $\text{pH}=7.2$ .

It did solution Inoru of current response , with pCLAMPsoftwarever.6 (AxonInstruments corporation), it measured the peak value of transient inward direction current which minds the;  $\alpha 7$  nicotine receiver in every cell .

Because of relative comparative of contrast agent , size of peak current of choline  $10\text{mM}$  response and compound being tested response which are a;  $\alpha 7$  nicotine receiver all agonist in normally same cell was measured, agonist activity was sought.

Result is shown in Table 2 .



第2表

試験化合物	100 $\mu$ Mでのアゴニスト活性
	(10mM コリンに対する%表示)
実施例13	51.4
実施例22	23.3
実施例38	44.2
実施例39	25.5

このように、本発明化合物が、 $\alpha 7$  ニコチン受容体に対してアゴニスト活性を有することを確認した。

#### 実験例 4: 受動回避反応試験を用いた評価

マウスの受動回避反応試験において、 $\alpha 7$  ニコチン受容体遮断薬である MLA(methyllycaconitine, 3mg/kg)または NMDA 受容体遮断薬である MK-801(0.1mg/kg)で引き起こされる学習・記憶の障害モデルにおける  $\alpha 7$  ニコチン受容体アゴニストの抑制作用を調べた。

その結果、第 3 表に示すように、MLA(3mg/kg)または MK-801(0.1mg/kg)の投与による学習・記憶障害モデルに対して、本発明化合物は比較化合物 A よりも強く受動回避反応を改善した。

this way, the compound of this invention, verified that it possesses agonist activity vis-a-vis the  $\alpha 7$  nicotine receiver.

#### Appraisal which uses Working Example 4: passive evasion reaction test

In passive evasion reaction test of mouse, MLA which is a  $\alpha 7$  nicotine receiver blocker (methyllycaconitine, 3mg/kg) or inhibition of the  $\alpha 7$  nicotine receiver agonist in disorder model of learning \*storage which is caused with MK-801 (0.1 mg/kg) which is a NMDA receptor blocker was inspected.

the compound of this invention improved passive evasion reaction strongly with dosage of the MK-801 (0.1 mg/kg) in comparison with comparative compound A as a result, as shown in the Table 3, MLA (3 mg/kg) or vis-a-vis learning \*memory impairment model.

第3表

試験化合物	MLA(3 mg/kg)	MK-801(0.1 mg/kg)
	ED <sub>50</sub> (mg/kg, po)	
実施例38	0.34(0.11-0.86)	0.59(0.30-1.18)
比較化合物A	2.51(1.56-3.08)	2.67(1.76-3.96)

#### 実験例 5: 聴性中潜時反応(Midlatency response (MLR); N40)を用いた評価

Appraisal which at time of Sen in Working Example 5: listening characteristic uses reaction (Midlatency response (MLR); N40)

精神分裂病患者で観察される sensory gating P50 の異常は、情報処理フィルターの障害であることが知られており、精神分裂病の発病や再燃を素因的に規定する脆弱性マーカーであることが示唆されている。

ヒトで観察される sensory gating P50 の評価系を動物(マウス、ラットなど)に応用したものが、聴性中潜時反応(Midlatency response(MLR);N40)である。

このようにラットの聴性中潜時反応(Midlatency response(MLR);N40)の評価系は、ヒトにおける P50 の評価系に対応しており、本研究のインビボ薬理試験の重要な試験系である。

NMDA 受容体遮断薬である MK-801(3mg/kg,s.c.)の投与により、sensory gating N40 に異常をきたすことが判り、 $\alpha 7$  ニコチン受容体アゴニストである実施例 38 の化合物(3、10、30mg/kg,p.o.)が、MK-801 による sensory gating N40 の異常を用量依存的に改善することが判った。

#### 実験例 6:急性毒性

6 週齢の SD 系雌性ラット 3 匹に実施例 13 の化合物 100mg/kg を経口投与し、7 日間観察したが、死亡例は見られなかった。

#### 発明の効果

一般式(I)の化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は選択的かつ強力な  $\alpha 7$  ニコチン受容体作動作用または  $\alpha 7$  ニコチン受容体部分作動作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬あるいは予防薬、さらには禁煙薬として有効である。

また、本発明化合物は経口吸収性、脳内移行性に優れ、中枢神経系医薬として良好な特性を有している。

本出願は日本で出願された特願 2000-65545 号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

As for abnormality of sensorygatingP50 which is observed with schizophrenia patient , it is known, that it is a disorder of computing filter , it is suggested that it is a disease of schizophrenia and a brittleness marker which stipulates revival factor.

Those which apply appraisal system of sensorygatingP50 which is observed with human to animal (Such as mouse , rat ), at time of Sen in listeningcharacteristic are reaction (Midlatencyresponse (MLR ); N40 ).

this way at time of Sen in listening characteristic of the rat as for appraisal system of reaction (Midlatencyresponse (MLR ); N40 ), we correspond to theappraisal system of P50 in human , it is an important experimental system of in vivo pharmacological test of this research.

It understood, that abnormality is caused to sensorygatingN40 with dosageof MK-801 (3 mg/kg , s.c. ) which is a NMDA receptor blocker , compound (3, 10 and 30 mg/kg , p.o. ) of Working Example 38 which isa;al 7 nicotine receiver agonist , with MK-801 improving abnormality of sensorygatingN40 in the dose dependent understood.

#### Working Example 6:acute toxicity

oral dosage it did compound 100mg/kg of Working Example 13 in SD female rat 3animals of 6 weeks old ,7 day observed, but death example was not seen.

#### Effect of Invention

optical isomer of compound , of General Formula ( I ) or acceptable salt on pharmaceutical the selective and for strong ;al 7 nicotine receiver work operation or has one for;al 7 nicotine receiver portion work operation, Alzheimer&apos;s disease , cognitive dysfunction , note defect disorder , anxiety , depression , schizophrenia , epilepsy , pain , [tourette ] syndrome , Parkinson person illness, the treatment drug or preventive , of neurodegenerative disease to which Huntington&apos;s disease or other treatment drug or preventive , choline characteristic neurotransmission has caused abnormality furthermore it is effectiveas prohibited smoke medicine.

In addition, the compound of this invention is superior in migration behavior inside oral absorbancy , brain , haspossessed satisfactory characteristic as central nervous system pharmaceutical .

This application has designated Japan Patent Application 2000-65545 number which is applied with Japan as fundamentals , content is something which is includedentirely in this specification .

<DP N=0146><TXF FR=0001 HE=008 WI=152 LX=0300 LY=0300>【国際調査報告】<EMI  
ID=000054 HE=204 WI=139 LX=0360 LY=0385>